

# **“TERAPIAS CONVENCIONALES Y REGENERATIVAS EN TENDINOPATIAS DEL FLEXOR DIGITAL SUPERFICIAL EN EQUINOS DE DEPORTE”**

**AUTOR:**

**EDWIN LEONARDO CASTRO RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR:**

**Dra. ANGELA CRISTINA ARIZA SUAREZ**

**MV. PhD Ciencias Veterinarias**

**UNIVERSIDAD PEDAGOGICA Y TECNOLOGICA DE COLOMBIA**

**FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS**

**ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**TUNJA, BOYACÁ, COLOMBIA**

**2017**

**“TERAPIAS CONVENCIONALES Y REGENERATIVAS EN TENDINOPATIAS DEL  
FLEXOR DIGITAL SUPERFICIAL EN EQUINOS DE DEPORTE”**

**AUTOR:**

**EDWIN LEONARDO CASTRO RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR:**

**Dra. ANGELA CRISTINA ARIZA SUAREZ**

**MV. PhD Ciencias Veterinarias**

**CODIRECTOR:**

**MVZ ANDRÉS MARCELO SANABRIA ESP. SANIDAD ANIMAL,**

**UNIVERSIDAD PEDAGOGICA Y TECNOLOGICA DE COLOMBIA**

**FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS**

**ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**TUNJA, BOYACÁ, COLOMBIA**

**2017**

## ***Dedicatoria***

*A mi padre quien siempre inculco la importancia de la superación intelectual en pro de una vida llevada con amor y respeto a su profesión.*

*A mi madre incondicional en todo momento de mi formación, tanto profesional como personal.*

## ***Agradecimientos***

*A todos los docentes que de una u otra forma aportaron sus conocimientos en mi formación. Así especialmente a la Dra. Ángela Cristina Ariza Suarez, principal colaboradora en la elaboración del presente trabajo.*

## Índice De Contenido

Introducción.....	1
1. Planteamiento del Problema .....	12
2. Justificación .....	14
3. Objetivos .....	15
4. Marco Teórico .....	16
4.1. Anatomía básica del dígito equino .....	16
4.1.1. Tendón Flexor digital superficial .....	17
4.2. Morfología de los tendones .....	17
4.3. Lesiones tendinosas:.....	22
4.4. fisiología de la regeneración tendinosa.....	25
4.5. Diagnóstico Clínico Y Ultrasonografico .....	29
4.6. Alternativas Terapéuticas .....	35
4.6.1. Terapéutica Convencional .....	35
4.6.1.1. Terapia Antiinflamatoria .....	36
4.6.1.1.1. terapia farmacológica .....	37
4.6.1.1.1.1. Glucocorticoides.....	37
4.6.1.1.1.2. Antinflamatorios no Esteroidales .....	39
4.6.1.1.1.3. Glicosaminoglicanos: .....	44
4.6.2. Terapias Regenerativas .....	46
4.6.2.1. Plasma Rico En Plaquetas .....	47
4.6.2.2. Células Madre .....	54
4.6.3. Tratamientos Complementarios .....	64
4.6.3.1. Láser de Baja Frecuencia: .....	65
4.6.3.2. Ondas de Choque .....	66
4.7. Rehabilitación y Seguimiento.....	70
5. Discusión y resultados .....	71
6. Conclusiones .....	74
7. Bibliografía .....	75

## Índice De Ilustraciones

Ilustración 1. Anatomía básica de un dígito equino. ....	16
Ilustración 2. Morfología del tendón .....	19
Ilustración 3. Tenocitos reportados en el TFDS .....	20
Ilustración 4. Hipótesis de la degeneración Tendinosa .....	23
Ilustración 5. Proceso inflamatorio del tendón. ....	26
Ilustración 6. Mecanismos moleculares que intervienen en la reparación y regeneración tendinosa. ....	28
Ilustración 7. Cortes ecográficos para examen de los tendones flexores .....	33
Ilustración 8. Ecografía de los tendones flexores a nivel 1A .....	33
Ilustración 9. Ecografía de los tendones flexores a nivel 1B.....	33
Ilustración 10. Ecografía de los tendones flexores a nivel 2A .....	34
Ilustración 11. Ecografía de los tendones flexores a nivel 2B.....	34
Ilustración 12. Ecografía de los tendones flexores a nivel 3A .....	34
Ilustración 13. Ecografía de los tendones flexores a nivel 3B.....	34
Ilustración 14. Equipo Magellan por Medtronic .....	49
Ilustración 15. Equipo Emcytes Génesis CS .....	49
Ilustración 16. Aspirado de medula ósea del esternón. ....	56
Ilustración 19. Terapia con ondas de choque sobre TFDS .....	69
Ilustración 20. TFDS tratado con ondas de choque.....	69

## Índice De Tablas

Tabla 1. Clasificación de las claudicaciones según la AAEP.....	30
Tabla 2. Resultados de la revisión sistemática de tratamientos del TFDS CM.....	60
Tabla 3. Ventajas y desventajas de la terapéutica en tendinitis del TFDS en equinos .....	62
Tabla 4. Programa de rehabilitación física .....	70

## Resumen

Las lesiones tendinosas son unas de las más frecuentes afecciones que padecen los equinos, en especial los dedicados deportes de alto rendimiento. Dichas lesiones tienen una recuperación complicada, que no sucede por si misma necesitando de la intervención del médico veterinario, tratamientos convencionales se han utilizado a lo largo de la historia dentro de ellos fármacos antiinflamatorios, sustancias irritantes, glicosaminoglicanos los cuales no han demostrado sus beneficios a largo plazo, cuando el animal es sometido a un esfuerzo competitivo. Por ende esta revisión de literatura se ha encaminado a la búsqueda de terapias regenerativas, las cuales consisten en la aplicación de materiales biológicos, tales como los es la terapia con células madre o Plasma rico en plaquetas, que interactúan a nivel molecular brindan una regeneración en tiempos mucho más cortos de lo habitual resultando en un tejidos con contenido menor de fibrina tipo III (cicatriz), procurando así que las fibras regeneradas sean lo más elásticas y resistentes posibles, evitando reincidencias, y/o pérdidas de los ejemplares.



## Lista de siglas

AAEP : Asociación Americana De Practicantes Equinos

AS: Aparato Supensorio

AINES: Antinflamatorios no esteroideos

ATT: Área Transversal del Tendón

APC: Concentrados Plaquetarios Antólogos

bFGF: Factor De Crecimiento Fibroblático Básico

CP: Concentrado de Plaquetas

DMSO: Dimetil Sulfoxido

ELS: Límite de deformación elástica

GCC: Glucocorticoides

GCG: Glicosaminoglicanos

IGF 1: Factor De Crecimiento Insilínico 1

IL: Interleucina

IM: Intramuscular

IV: Vía Intravenosa

LS: Ligamento Supensorio

LIF: Factor Inhibidor De Leucemia

MEC: Matriz Extra Celular

MF: Manica Flexora

MMP: Metaloproteinasas

MO: Medula Osea

NK: Acecinas Naturales

NO: Óxido Nítrico

PDGF: Factor de Crecimiento Derivado De Plaquetas

PRP: Plasma Rico en Plaquetas

TA: Tejido Adiposo

TEDC: Tendón Extensor Digital Común

TFDP: Tendón flexor Digital Profundo

TFDS: Tendón Flexor Digital Superficial

TGFG: Factor de Crecimiento Transformante

TIMP: Inhibidores Tisulares de las Métalo Proteinases

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

VO: Via Oral

## Introducción

Son múltiples los deportes y actividades en los cuales se emplea equinos a nivel mundial, los diversos ejercicios y repetidas horas de entrenamiento los hacen propensos a sufrir lesiones en sus extremidades, siendo la estructura más comúnmente afectada. El (SDFT) (Carmona, 2011). Debido a esto durante los últimos años se ha incrementado el conocimiento de la biología del tejido conectivo y se han podido esclarecer a nivel molecular varios procesos relacionados con la fisiopatología de estas lesiones. Evidenciando el porqué de los fracasos obtenidos con la terapéutica convencional, abriendo una nueva era de tratamientos, la era de la terapia regenerativa (Vázquez, 2012).

La medicina regenerativa es el proceso de reemplazar o regenerar las células, tejidos u órganos para conseguir restaurar o restablecer una función normal. El uso de células madre de origen mesenquimal, y otras como el uso de plasma rico en plaquetas (PRP) son promesa en las lesiones tendinosas (Vázquez, 2012). Adicionalmente se ha mencionado el ultrasonido, el láser de baja frecuencia, la magnetoterapia, las ondas de choque, la crioterapia y compuestos farmacológicos como herramientas de gran utilidad en las diferentes alteraciones tendinosas sin lograr el título de regenerativas (Lucas, 2015).

Este trabajo realiza una revisión sobre el manejo clínico y terapéutico de las tendinopatías del tendón flexor digital superficial haciendo énfasis en las terapias de tipo regenerativo más utilizadas en los últimos años en equinos.

## 1. Planteamiento del Problema

Las enfermedades más comunes en el caballo de deporte son aquellas que afectan su aparato musculo esquelético. Estudios realizados en caballos de carreras sugieren que estas lesiones producen importantes pérdidas económicas y que representan cerca del 82% de los problemas de rendimiento manifestado, clínicamente como cojera, de las cuales el 46% y el 53% son lesiones de tendones y ligamentos respectivamente (Carmona, 2011). Estas son la principal causas de descarte en ejemplares, debido a que se presentan abordajes inadecuados o tratamientos insuficientes.

Son múltiples las estructuras que se pueden ver afectadas debido a un trabajo excesivo, a un mal calentamiento o a un inicio precoz de la actividad atlética sin cumplir a cabalidad la madurez de sus estructuras de soporte. De esta manera, los tendones son las estructuras anatómicas más susceptibles de sufrir injurias ante este tipo de factores de riesgo. Los tendones flexores, digital superficial TFDS y digital profundo TFDP, actúan como elementos elásticos que almacenan energía para lograr una locomoción eficiente (Thorpe *et al.*, 2010). De igual manera se encargan de recibir altas cargas de manera sostenida. Dentro de ellas, la tendinitis del flexor superficial de los miembros anteriores es la más frecuente, principalmente en el caballo de carreras, siendo probablemente la principal causa de "jubilación" temprana en estos animales (Amaya, 2013).

La forma clínica de estas patologías puede ser aguda, aunque generalmente es crónica y de naturaleza degenerativa, por lo cual es de especial relevancia realizar diagnósticos tempranos para instaurar tratamientos oportunos e impedir dichos cambios en el tendón. Los tratamientos comúnmente empleados no producen curación definitiva del problema, algunos limitándose al

manejo de la inflamación y/o dolor, acompañados de periodos de descanso. Los mecanismos de reparación natural no permiten que los tendones y ligamentos lesionados se recuperen completamente, esto hace que los caballos afectados con estos problemas tengan una predisposición a la reincidencia aproximadamente del 80% (Carmona, 2011). En medicina deportiva equina, el diagnóstico tardío junto con el mal abordaje del paciente con tendinitis del TFDS significa el aumento en costos o la pérdida funcional de las estructuras por fibrosis, por esto se requiere establecer protocolos de manejo con resultados clínicamente probados para así mejorar los estándares de calidad.

## 2. Justificación

Dada la gran incidencia de lesiones tendinosas en caballos de deporte y su bajo grado de éxito en cuanto al diagnóstico y tratamiento, se hace esencial mejorar en cuanto al manejo de este tipo de lesiones, ya que los movimientos repetitivos en sus horas de entrenamiento son la principal causa de deterioro de sus estructuras de soporte, de las cuales el TFDS anterior es la más afectadas (Carmona, 2011).

Los argumentos anterior mente mencionados hacen necesaria la profundización en el conocimiento del abordaje de los equinos con lesiones tendinosas. Es prioridad por parte del médico veterinario realizar exámenes diagnósticos en aras de reconocer de manera temprana el tipo y grado de lesión mediante la implementación de las ayudas diagnósticas adecuadas, así identificar la terapéutica más adecuada acorde al tipo de lesión. Para ello es necesario conocer las diferentes terapéuticas actualmente investigadas e implementadas. Como lo son las terapias convencionales y las regenerativas además la utilidad de terapias complementarias con el fin de lograr un mejor conocimiento teórico que favorezca y enriquezca la praxis del médico veterinario en el área de la medicina deportiva equina y en el manejo de las lesiones tendinosas del flexor digital superficial.

### 3. Objetivos

#### GENERAL

- Realizar una revisión de literatura actualizada sobre las terapias convencionales y regenerativas más utilizadas en las tendinopatias del flexor digital superficial FDS, con el fin de conocer las de mayor aplicabilidad y efectividad en la práctica de la medicina deportiva equina.

#### ESPECÍFICOS

- Comprender los procesos fisiológicos de daño y reparación tendinosa
- Establecer las terapias convencionales de mayor uso sobre tendinopatias del TFDS en la medicina deportiva equina y su utilidad.
- Documentar las terapias regenerativas de mayor viabilidad en las lesiones del TFDS de equinos.

## 4. Marco Teórico

### 4.1. Anatomía básica del dígito equino

La anatomía varía entre miembros anteriores y posteriores, sin embargo, es muy similar en la región digital de ambos miembros, en cada extremidad se pueden identificar tres partes anatómicas principales el TFDS, TFDP y el (AS), compuesto por el tercer músculo interóseo o el (LS) (Ilustración 1). Estas estructuras tienden a trabajar en los miembros anteriores en el soporte de cargas excesivas de presión, y en los posteriores ayudando a la propulsión y fuerza de desplazamiento (Martínez, 2005).

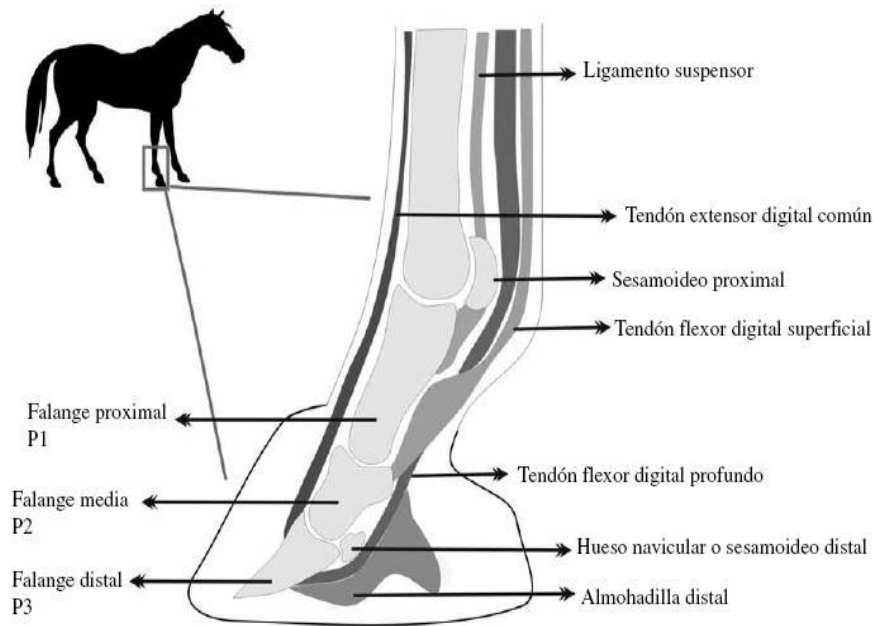


Ilustración 1. Anatomía básica de un dígito equino (Martínez, 2005).

El músculo del TFDP asienta sobre la superficie caudal del radio, está formado por tres cabezas.

La cabeza humeral, cubital y radial. Cada una con su respectivo tendón. El tendón principal es el



de la cabeza humeral este aparece a unos 8 o 10 cm proximal al carpo y está formado junto con las otras dos cabezas. El tendón pasa a través de un anillo formado por el TFDS, sobre el surco sesamoideo (*scutum proximale*) hasta su inserción en la línea semilunar y superficie adyacente del cartílago de la falange distal. (Sisson & Grossman, 1982). La mayor parte del TFDP es circular en sección transversal y mucho más grande de lo que se requiere para transmitir todas las fuerzas musculares y mover la tercera falange, por lo tanto, su función debe ser ayudar a resistir las grandes fuerzas que se producen durante el movimiento. Su anatomía sugiere que subsidiaría el almacenamiento de energía elástica (Floyd, 2007).

#### 4.1.1. Tendón Flexor digital superficial

El TFDS se origina en la cara proximal de la superficie caudal del húmero y se inserta en la primera y segunda falanges. Además, el ligamento accesorio del TFDS se origina en el nivel de la unión musculotendínea y tiene una inserción con el canal carpal. El flexor digital superficial de la extremidad posterior se origina desde la cara proximal de la superficie caudal del fémur y se inserta en las falanges, similar a la disposición en el miembro anterior. Se superpone al calcáneo, donde envía apegos mediales y laterales a esta estructura. La Bursa del calcáneo proporciona una superficie de deslizamiento entre el TFDS y el tubérculo calcáneo y en su porción final se encuentra la Manica Flexoria (MF) es una extensión del TFDS que rodea el TFDP (Dyson, 2014).

#### 4.2. Morfología de los tendones

Dentro de las estructuras que protegen el buen funcionamiento motriz del tendón se encuentra **la vaina tendinosa sinovial flexora**, la cual alberga el TFDS y el TFDP. Esta se origina a nivel distal del tercer metacarpiano/ metatarsiano y se inserta en el tercio medio de la segunda falange

(Botero, 2007). en forma de bursa y con lubricación sinovial que reduce la fricción de los tendones contra otras estructuras, especialmente las óseas (West, 1994). **El epitendón** este rodea externamente al tendón compactándolo en pequeños grupos de fibras delimitadas por **el endotendón**, el cual permite a los grupos de fibras deslizarse casi sin fricción. Lleva los vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos a la parte más profunda del tendón. Este complejo de ultra estructura interna dota al tendón con una alta fuerza de tracción y resistencia, previniendo el daño y la separación de las fibras bajo tensión mecánica. Todas las estructuras está envueltas en el **paratendón** el cual es una estructura externa que rodea el tendón separándolo de la vaina sinovial todos expuestos en la (Ilustracion 2) (Dochevaa *et al.* 2015).

A los dos años de edad el tendón es morfológicamente maduro en el equino y presenta características de mayor rigidez (disminución en el grado de elasticidad y longitud de los fascículos). Por otra parte, el diámetro, forma y número de fibras disminuye con la edad lo cual predispone a caballos viejos a lesiones tendinosas (Carmona 2011). El suave deslizamiento de los tendones a medida que avanzan en sus movimientos es proporcionado por la molécula de lubricante llamada lubricina (Dochevaa *et al.* 2015).

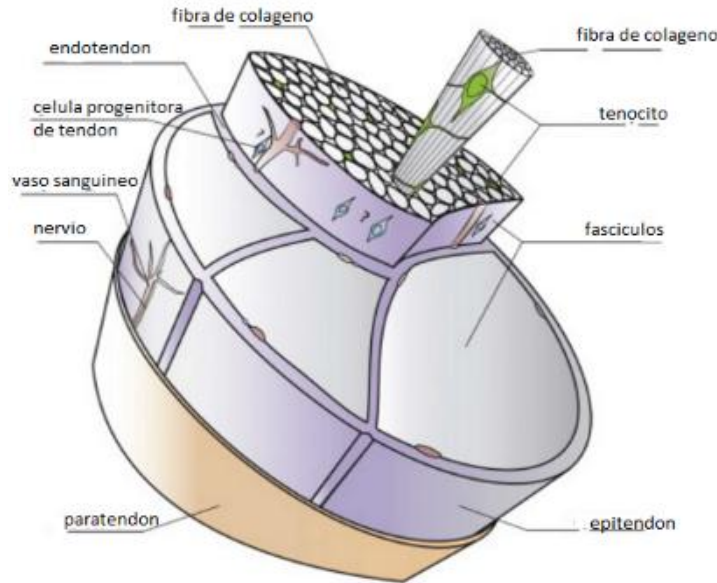


Ilustración 2. Morfología del tendón (Dochevaa *Et Al.* 2015)

La irrigación de los tendones desciende principalmente de las ramas que buscan anastomosarse originarias tanto de la porción ósea como de la muscular las cuales aportan el 25%, ubicadas en sus extremos proximal y distal, aunque en los tendones largos esta irrigación no sea suficiente, el cuerpo tiende a buscar nuevas ramas para fortalecer estas zonas (Bueno, 2008). De esta forma la nutrición llega al TFDS anterior gracias a la arteria mediana y colateral del cubito en su porción muscular. Y la arteria palmar medial junto con sus ramas lateral y medial de la porción ósea. el musculo del miembro posterior recibe la irrigación de la arteria poplítea y femoral caudal y ósea de igual manera al miembro anterior.

La inervación se da por pequeños fascículos nerviosos de origen cutáneo y por los provenientes de músculos adyacentes, nervio cubital en el miembro anterior y nervio tibial al posterior respectivamente, estos a su vez poseen terminaciones nerviosas tales como corpúsculos de ruffini

tipo I sensibles a la presión, los corpúsculos de vatter paccini los cuales actúan como mecanorreceptores y miotácticos. La inervación sensitiva cumple una función indispensable en la regulación de la contracción muscular, y esta se da gracias a los mecanorreceptores de tipo III de Golgi u órganos tendinosos de Golgi. Por último, aquellas terminaciones nerviosas libres que son receptores de dolor de adaptación lenta se denominan tipo IV (Bueno, 2008).

A nivel microscópico y molecular los tendones tienen una estructura que consiste en un entrelazado de fibrillas de colágeno que permite la distribución uniforme de la fuerza. Se componen de Tenocitos y MEC

Los Tenocitos Son células de fibroblastos responsables de la síntesis y la rotación de la matriz, están dispuestos paralelamente entre los haces de fibrillas de colágeno. La mayor parte carecen de contacto directo con el sistema vascular y están situados en el endotendón. Estas células se clasifican como de tipo 1, 2 o 3, de acuerdo a la forma de su núcleo: huso, de cigarro o un aspecto condroide, respectivamente expuestos en (ilustracion 3) (Patterson, 2012). Los Tenocitos tienen la capacidad de extender largos procesos citoplásmicos, en forma de fila que facilitan las respuestas coordinadas a la cargas mecánicas (Pelissiera, 2015).

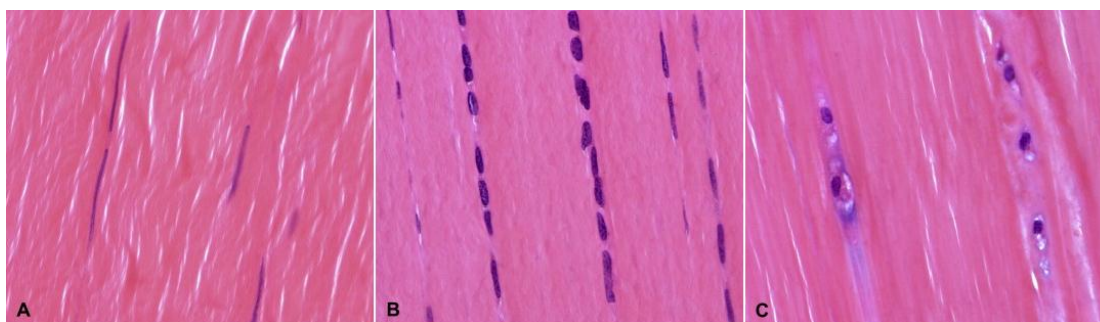


Ilustración 3. Tenocitos reportados en el TFDS (Pelissiera, 2015).

La **MEC** es una red de moléculas secretadas que forma un marco de apoyo para los Tenocito, cumpliendo una función estructural, de los componentes celulares, y una función bioquímica en la transmisión de señales del comportamiento celular. Dentro de los principales componentes de la matriz, se encuentran:

- El colágeno, es la proteína estructural más importante y constituye el 60% de la MEC. se organiza en niveles jerárquicos de complejidad creciente, a partir de moléculas de tropocolágeno solubles, que forman enlaces cruzados constituyendo moléculas de colágeno insolubles. Una fibrilla de colágeno es la unidad más pequeña del tendón que puede ser probado mecánicamente y es visible en el microscopio óptico (Sharma, 2006). De acuerdo a Radice (2012), se han identificado cinco tipos de colágeno presentes en los tendón de los cuales, el más predominante en el tendón es el tipo I (95%), mientras que la proporción de los colágenos tipos III, IV, V, VI, se encuentran en una proporción menor (5%).
- **Proteoglicanos:** están compuestos de un núcleo de proteínas a la que uno o varios glucoaminoglicanos (GAG) “polisacáridos no ramificados largos” están unidos (Barritault Et Al, 2016). Representan el 0,5% de la MEC, y se considera que la decorina es el más importante.
- **Metaloproteinasas,** Son enzimas encargadas de la degradación de la matriz extracelular, junto con sus correspondientes inhibidores.

#### 4.3. Lesiones tendinosas:

Los factores predisponentes para que el equino sufra de lesiones tendinosas pueden ser intrínsecos o extrínsecos. Los primeros, son propios del individuo y están relacionados a su conformación o metabolismo fisiológico, desequilibrio estructural, aplomos inadecuados, alteración de la apoptosis propia del individuo, edad, obesidad, nutrición e hidratación (Sharma, 2006). Los **extrínsecos** por su parte, tienen que ver con elementos que intervienen ajenos al individuo, tales como factores medioambientales, cargas excesivas, sobre entrenamiento, equipos de trabajo inadecuados, malos herrajes, baja actividad seguida de una posterior exigencia deportiva y lesiones iatrogénicas (Carvajal, 2013).

Los tendones son estructuras elásticas de transmisión mecánica, cuando dichas fuerzas superan el LDE, así el tendón sufre una injuria aguda o crónica. Las cargas fisiológicas normales producen un estiramiento del tendón no mayor del 4% de su longitud, niveles superiores lesionan la fibras y rangos entre 8-12% o mayores de elongación, pueden causar ruptura al superar su capacidad tensil (Carvajal, 2013). También ciertas patologías inflamatorias de origen infeccioso o por depósito de cristales podrían ocasionar molestias (Clinic, 2014).

La etiología de las tendinopatías no es todavía clara. Se han identificado como procesos que conducen a degradación tendinosa hipoxia, daño isquémico, el estrés oxidativo, la hipertermia, alteración de la apoptosis, mediadores de la inflamación, uso de fluoroquinolonas, y desequilibrio de las MMP de la MEC (Sharma & Mafulli, 2006). En la (Ilustración 4) se enmarcan las interacciones por las que pasa el tendón en su degradación.

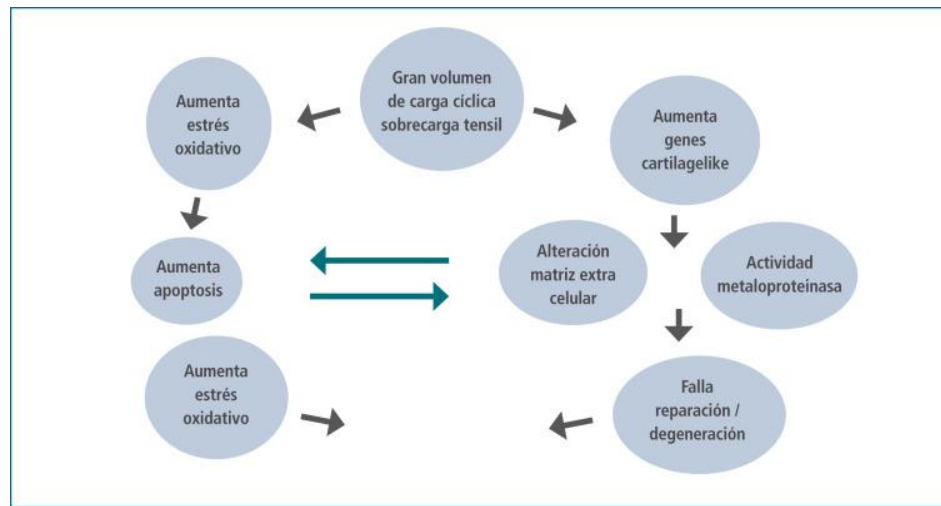


Ilustración 4. Hipótesis de la degeneración Tendinosa (Radice, 2012)

Las lesiones tendinosas se pueden presentar de diferentes formas, y de acuerdo a su grado de afectación han sido clasificadas por (Clinic, 2014) de la siguiente manera:

- Tendón Sano (0): sin inflamación. Colágeno organizado. Tendón firme, sin dolor ni inflamación, temperatura normal.
- Tendinitis aguda (I): degeneración sintomática del tendón, inflamación del paratendón, trastorno vascular, microrupturas, células inflamatorias en el paratendón, desorganización del colágeno, dolor, edema, calor y disfunción. Dichas lesiones están relacionadas normalmente con el LDE, después del cual se hará apertura a microdaños. El TFDS se extiende hasta el 16% en vivo durante la locomoción de alta velocidad, que está cerca de su deformación o ruptura (alrededor del 20% in vitro) (Kobayashi, 1999). Los resultados de estudios sugieren que tanto el LDE y la forma de las curvas de esfuerzo-deformación pueden ser muy diferentes entre los diferentes

individuos. Si la carga continúa después del punto crítico, se produce el fenómeno llamado deformación plástica ó efecto residual y finalmente el tendón o ligamento fallan y se rompe (Reyesa *et al*, 2014).

- Tendinitis crónica (II): muestra una degeneración del tendón e incrementada vascularidad, numerosas microrrupturas, mayor nivel de desorganización del colágeno, dolor crónico, disfunción aumentada.

El exceso de ejercicio o sobre esfuerzo, provoca que los tenocitos y posiblemente otras poblaciones celulares no reparen el daño consecutivo, así los tendones se debilitarían rápidamente. La fatiga de la matriz sin reparar, causada por el uso mecánico excesivo y la pérdida celular activa, es la naturaleza de la patología que posteriormente podría terminar en ruptura (Patterson, 2012). Adicionalmente, daños en el tendón pueden ocurrir incluso con las tensiones dentro de los límites fisiológicos, los microtraumatismos acumulados pueden no dar tiempo suficiente para la reparación (Sharma, 2006). Las Razones para la degradación celular pueden incluir un tiempo insuficiente entre los episodios de ejercicio, alta frecuencia, duración, uso excesivo que simplemente sobrepasa la capacidad de recuperación, la susceptibilidad individual debido a alteraciones en la fisiología natural de la matriz y / o la actividad celular (Patterson, 2012).

- Tendinosis (III): Se observa una degeneración intratendinosa por un microtrauma, envejecimiento celular y/o compromiso vascular, necrosis local, aumento palpable del tendón, inflamación del tejido, aumento de la disfunción con o sin dolor. Los tenocitos muestran una pérdida de la forma, desorganización, alteración del núcleo, la Apoptosis aumentada, signos de Hipoxia celular como



infiltración vacuolar y grasa; Alargamiento de lisosomas y degranulación del retículo endoplásmico (Radice, 2012). La MEC presenta una desorganización de las fibras de colágeno con variación en los diámetros y dirección. Disminución colágeno tipo I. Aumento colágeno tipo III y IV / Pérdida de capacidad tensil, una disminución global de GCG, además de un aumento de Proteínas Funcionales: Biglycan y Fibronectina (Radice, 2012).

- Ruptura (IV): fallo en el tendón, ruptura completa de las fibras, debilidad y dolor en el test muscular, incapacidad para mover la articulación afectada, ruptura tendinosa positiva.

#### 4.4. fisiología de la regeneración tendinosa.

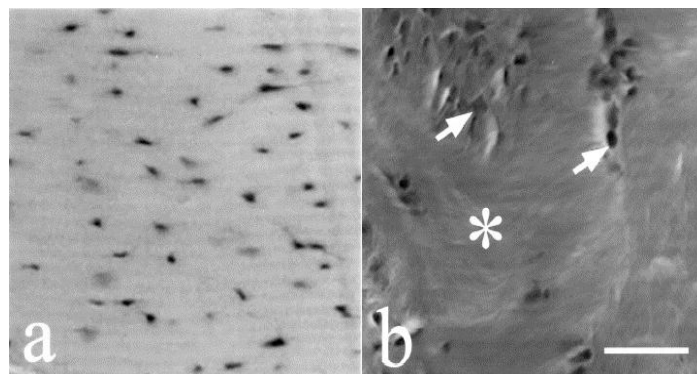
En condiciones de ejercicio fisiológico, los fibroblastos (tenocitos) se encuentran dentro del parénquima del tendón o ligamento, mantienen un equilibrio entre la descomposición de la MEC dañada y la producción de proteínas de sustitución. Sus productos sintéticos incluyen colágeno, proteoglicanos y glicoproteínas (Patterson, 2012). Este equilibrio se mantiene por dos grupos de proteínas: las MMPs y los TIMP. Las MMPs son una familia de enzimas proteolíticas que degradan la MEC y facilitan la remodelación, haciéndolos esenciales en el mantenimiento y reparación de tejidos. La actividad de la MMP está estrechamente controlada, en parte por los TIMPs, así estas metaloproteinasas realizan la remoción y remodelación de las fibras de colágeno (Dahlgren, 2007).

A pesar de su papel fundamental, el número de Tenocitos en el TFDS del equino adulto es bajo, menos de 300 / mm<sup>2</sup>, y al parecer la actividad celular de este tendón, disminuye con la edad contrariamente a lo que sucede con el tendón extensor digital común (TEDC) (Patterson, 2012),

sin embargo se ha mencionado la hipótesis de que el TFDS es más resistente a la fatiga que el (TEDC) (Patterson, 2012).

Los tendones y ligamentos pasan por tres fases superpuestas de curación: (1) La inflamación aguda, (2) la proliferación, y (3) la remodelación. con el tiempo, se da una mayor resistencia a la tracción y se aumenta la capacidad de carga, debido a que con la curación aumenta la síntesis de colágeno, El cual se vuelve cada vez más organizado y reticulado (Dahlgren, 2007).

**Fase aguda:** comienza inmediatamente después de la lesión y tiene una duración de 1 a 2 semanas. Se caracteriza clínicamente por signos de inflamación (calor, dolor, y edema) e histológicamente por la afluencia de células, los monocitos y macrófagos presentes en la (Ilustración 5) que ayudan en el desbridamiento de MEC dañado a través de la fagocitosis y la liberación de sustancias vaso activas y quimiotácticas factores que inician la angiogénesis (Dahlgren, 2007).



(A) Normal TFDS. (B) Inflamación

Ilustración 5. Proceso inflamatorio del tendón (Hosakaa, 2005).

**Fase proliferativa (o de reparación):** Comienza generalmente cuatro semanas después de la lesión, y puede durar varias semanas o meses, estudios muestran un aumento del colágeno tipo III y la reducción de colágeno tipo I, aumentos en los niveles de fibronectina, tenascina C, GAGs y proteoglicanos. Las observaciones histológicas del cambio de matriz incluyen la disposición irregular, además de la alteración y la reducción en la densidad del colágeno (Patterson, 2012). Éste es el momento clave en el que un estímulo mecánico óptimo favorecerá la alineación y remodelación del colágeno neoformado (Romero, 2016).

La fase de **remodelación o maduración:** comienza aproximadamente 6 semanas después de la lesión y progresa durante 6 a 12 meses o más. Esta fase se caracteriza por una disminución en la celularidad en el tejido fibroso y la aparición de una estructura de fibrillas de colágeno, la vascularización permanece en aumento hasta el final de la fase de remodelación y la densidad de tenocitos en aumento de manera similar (Nixon *et al*, 2012). Las fibras de colágeno tienden a la alineación en forma paralela y se da un entrecruzamiento químico de las moléculas de colágeno, lo cual genera un aumento exponencial de la resistencia a la tracción (Dahlgren, 2007). Por supuesto estos procesos de curación son llevados a cabo gracias a la intervención de las MMPs y TIMPs como ya se mencionó anteriormente (Dahlgren, 2007).

La apoptosis desempeña un papel importante en la embriogénesis, la organogénesis y la morfogénesis, así como en el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos. Estudios más detallados acerca de la apoptosis (fragmentación del ADN) y regeneración celular han revelado que aunque se observaron algunas células infiltradas (macrófagos) en la zona degenerativa, las células predominantes son Tenocitos en forma de huso principalmente (Hosakaa, 2005).

Los **factores de crecimiento** son pequeñas moléculas de señalización que controlan la proliferación y diferenciación celular, la síntesis de matriz, y el reclutamiento local de células madre en diversas fases de la reparación tendinosa. Todos los factores de crecimiento ejercen su efecto mediante la unión a receptores de superficie celular, que comienza intracelular y finalmente facilita la transcripción o replicación de ADN. La mayoría de los efectos de los factores de crecimiento son anabólicas o estimulan la división celular (Nixon, 2012). Aunque el papel de cada uno de los factores de crecimiento no es claro, Romero (2016) ha planteado su intervención y papel en cada una de las fases de recuperación. En la (Ilustración 6) los factores de crecimientos son mencionados en cada uno de las fases de recuperación. Y será expuesto su mecanismo terapéutico en el apartado de PRP.

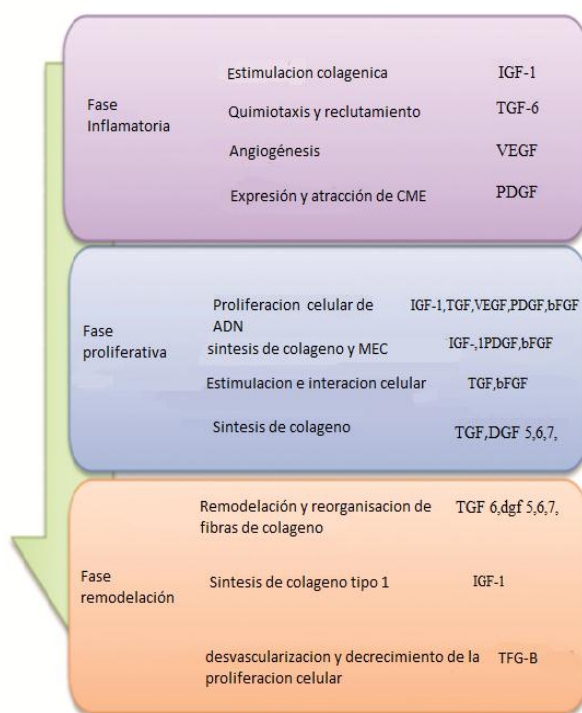


Ilustración 6. Mecanismos moleculares que intervienen en la reparación y regeneración tendinosa. (Romero, 2016).

#### 4.5. Diagnóstico Clínico Y Ultrasonografico

La aproximación al diagnóstico de la tendinitis se da a través de un acertado examen clínico y una anamnesis previa reportada por el propietario o empleador encargado del ejemplar. Esta información será fundamental para orientar el diagnóstico, permitiendo establecer la posible patología y/ o estructuras involucradas. Dentro de las interrogantes más relevantes serian el tiempo de transcurrida la lesión, el cómo ocurrieron los hechos, eventos anteriores y el manejo que se le ha dado hasta el momento, así como cualquier interrogante que surja por parte del médico veterinario tratante. Posteriormente se continuara con la debida inspección.

Durante la inspección **Inspección**, se identifican claudicaciones de diferente tipo que en estados tempranos, son difíciles de observar, debido a que el animal puede solo claudicar un corto tiempo en su precalentamiento y de esta manera ser pasadas por alto. Para el diagnostico de claudicaciones, la Asociación Americana De Practicantes Equinos (AAEP por sus siglas en inglés) expuesta en la (tabla 1), ha establecido algunas pautas para poder determinar el grado de claudicación presente en los miembros afectados, facilitando los registros y la verificación del progreso de los animales en estudio esta ayuda (Stashak, 2003).

Tabla 1. Clasificación de las claudicaciones según la AAEP. (Stashak, 2003).

Grado	Descripción
0	Claudicación no perceptible bajo ninguna circunstancia
1	Claudicación difícil de observar; no varía bajo ninguna circunstancia (por ej., llevando peso, marcha en círculo, inclinación, superficie dura)
2	Claudicación difícil de observar al paso y al trote en línea recta; más aparente bajo algunas circunstancias (por ej., llevando peso, marcha en círculo, inclinación, superficie dura)
3	Claudicación bien evidente al trote bajo todas las circunstancias
4	Claudicación obvia; marcada inclinación de la cabeza, tropezos y/o acortamiento del paso
5	Claudicación obvia; mínimo soporte del peso en movimiento o en reposo; incapacidad para moverse

La **Palpación** se debe realizar de distal a proximal en el miembro, palpando cada una de las estructuras en busca de calor, dolor, tumefacción, edemas, o cualquier otra alteración en la totalidad del miembro. Así mismo es necesario realizar una revisión minuciosa de la integridad de los tendones flexores, ya que están íntimamente relacionados entre ellos. Para ello se palpan en su porción dorsal y distal sus vainas tendinosas, además en el tercio medio existe un paratendón. Posteriormente se flexiona el menudillo, se rota levemente y con la ayuda del pulgar, se intenta separar los tendones flexores en busca de adherencias o engrosamientos que podría indicar tendinitis o tenosinovitis (Stashak, 2003).

Fuera del examen clínico tradicional, se cuenta con herramientas diagnósticas como la ecografía o ultrasonografía que permiten caracterizar las lesiones de tendones y ligamentos. Así mismo la resonancia magnética. La **ecografía** es la herramienta diagnóstica de elección para la evaluación de las lesiones tendinosas equinos. Probablemente lo siga siendo a pesar de la creciente

disponibilidad de imágenes por resonancia magnética u otros equipos, los cuales nos brindan una imagen tridimensional muy clara, pero son superados por la posibilidad del ecógrafo de un análisis de alineación longitudinal y claramente su bajo costo. Los avances tecnológicos han mejorado significativamente la calidad de la imagen ecográfica. La alta resolución de sus transductores aumenta la probabilidad de visualizar lesiones y cuantificar el progreso de la lesión (Beth, 2004).

Para lograr una observación detallada y estándar, se identifican seis zonas a examinar. Así se divide en zonas transversales seccionadas cada 5 cm a partir del hueso accesorio del carpo o la tuberosidad del calcáneo respectivamente en cada miembro, esta división esta graficada en la (Ilustración 7). La zona superior se denomina 1A en la cual se aprecia el TFDS, el TFDP, el LA y el LS ver (Ilustración 8); en la zona 1B se identifica el TFDS, el TFDP, el LA y el LS ver (Ilustración 9); en la zona 2A se encuentra el TFDS, el TFDP, el LA y el LS ver (Ilustración 10); en la zona 2B se visualiza el TFDS, el TFDP, y las ramas del LS medial y lateral ver (Ilustración 11); en la zona 3A se visualizan el TFDS, el TFDP, y las ramas del LS medial y lateral ver (Ilustración 12); en la zona 3B se visualiza el LS lateral ver (Ilustración 13). Las extremidades anteriores y posteriores presentan estructuras ecográficas similares pero las estructuras varían con la ubicación (Martínez, 2005).

El área lesionada del tendón o ligamento puede presentar zonas anecoicas focales, que deben ser medidas. Las lesiones crónicas pueden revelar una mezcla de tejido cicatrizal hiperecoico y regiones hipoecoicos donde se han producido recientemente nuevas lesiones (Carol, 2007).

Por otro lado, las lesiones encontradas se pueden clasificar de acuerdo al porcentaje de fibras dañadas en:

- Grado I: pérdida difusa de la densidad de las fibras del tendón.
- Grado II: presencia de un área anecoica que abarca menos del 50% del ATT.
- Grado III: presencia de un área anecoica que abarca más del 50% del ATT.
- Grado IV: 90% o más del ATT afectada (ruptura del tendón). También se evalúa la presencia o no de fibrosis en los tendones (Parra., 2004).

De igual manera existe un sistema de puntuación para valorar el grado de alineación de las fibras del tendón mediante la exploración ecográfica longitudinal. Este sistema se da puntuando.

- 0 cuando un porcentaje  $>75\%$  de las fibras son paralelas.
- 1 punto se da cuando del 50% a 75% de las fibras son paralelas.
- 2 puntos cuando del 25% al 50% de las fibras son paralelas y
- 3 puntos cuando  $<25\%$  de las fibras son paralelas (Romero, 2016).



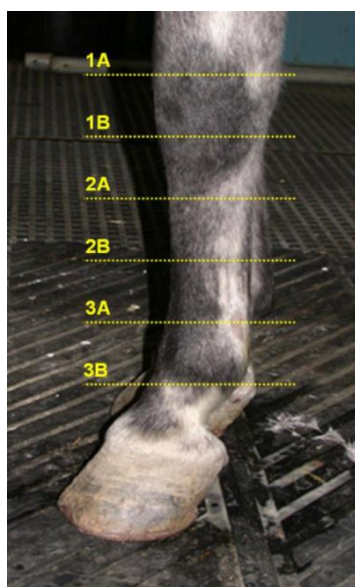


Ilustración 7. Cortes ecográficos para examen de los tendones flexores (Martínez, 2005.)

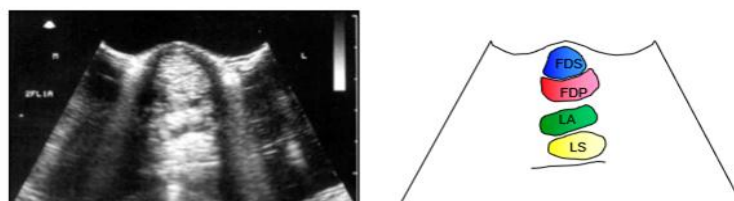


Ilustración 8. Ecografía de los tendones flexores a nivel 1ª (Martínez, 2005.)

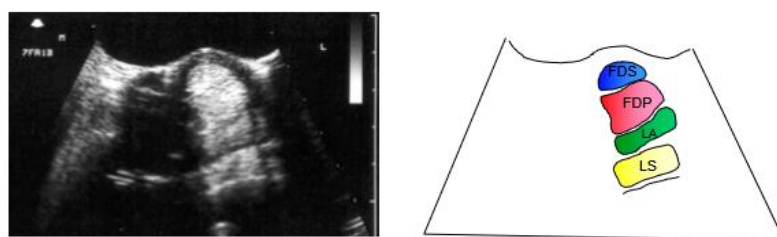


Ilustración 9. Ecografía de los tendones flexores a nivel 1B (Martínez, 2005.)

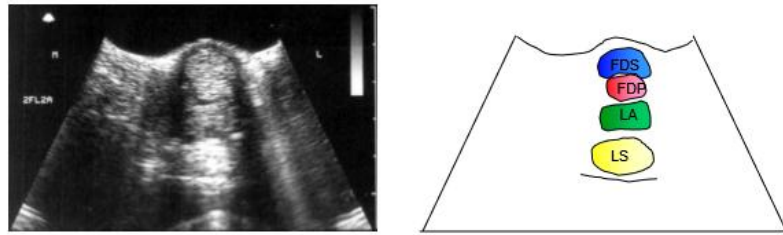


Ilustración 10. Ecografía de los tendones flexores a nivel 2A (Martínez, 2005.)

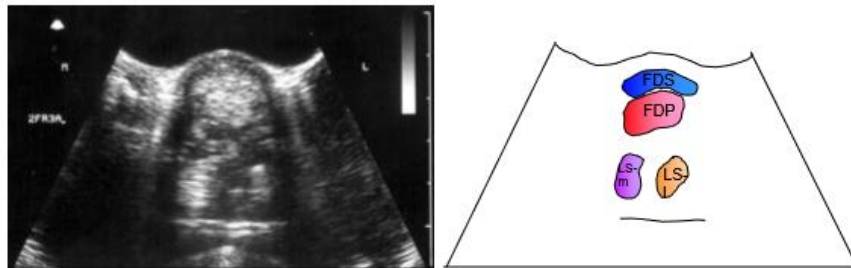


Ilustración 11. Ecografía de los tendones flexores a nivel 2B (Martínez, 2005.)

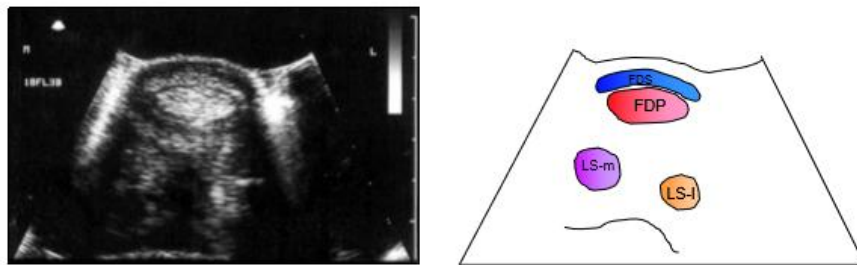


Ilustración 12. Ecografía de los tendones flexores a nivel 3A (Martínez, 2005.)

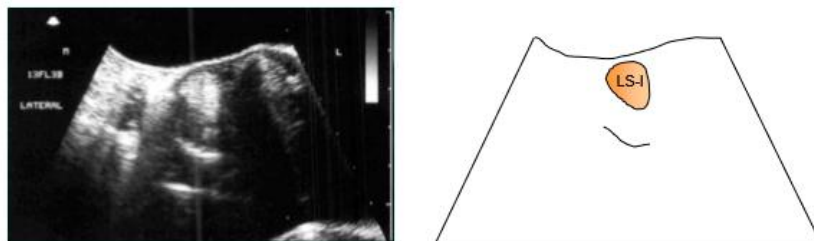


Ilustración 13. Ecografía de los tendones flexores a nivel 3B (Martínez, 2005.)

Una vez identificada la localización de la lesión junto con su grado de afección, se prosigue a establecer un protocolo terapéutico que permita la recuperación oportuna del tendón.

#### 4.6. Alternativas Terapéuticas

Por muchos años se han utilizado diferentes métodos para promover la curación de los ligamentos y tendones, sin embargo, estas técnicas han mostrado beneficios limitados. El manejo terapéutico del equino con tendinitis permite el uso de tratamientos convencionales que buscan la recuperación del tendón o superación de la crisis de dolor, y los regenerativos los cuales buscan reestablecer la función biológica del tejido al 100% (Vázquez, 2012).

Entre los tratamientos tradicionales se encuentran: el reposo, la inmovilización, terapia fría O criogénica, fisioterapia, laser frio, splitting (división quirúrgica del tendón), inyecciones intra y perilesionales de yodo así como otras sustancias irritantes, aceite de almendras, ácido hialurónico, esteroides, fumarato de aminopropionitrilo, entre otros (Cano, 2008). Recientemente se ha investigado sobre métodos alternativos de tratamiento, basados en el uso de sustancias biológicas. La terapia con células madre es una de las más prometedoras junto con el uso de autologos plaquetarios, debido a su gran capacidad para regular la inflamación, dolor y modular la regeneración de tejidos (Borjesson, 2011).

##### 4.6.1. Terapéutica Convencional

Se considera terapéutica convencional a los tratamientos que se han usado a lo largo de la historia y no tienen en cuenta la fisiología molecular de la regeneración tendinosa. Estos tratamientos inician generalmente con el descanso forzado, se generan protocolos de confinamiento y actividad dependiendo del nivel de progreso de la lesión, junto con el tratamiento antiinflamatorio local y sistémico (Gillis, 2007). Los miembros son vendados por pares,

anteriores o posteriores, esto aumenta la presión del fluido intersticial mejorando el drenaje linfático de los tejidos edematizados, y también protege los tejidos de lesiones articulares, por eso se suele recomendar en casos de tendinitis, vendajes compresivos suaves. Este vendaje se puede cambiar todos los días o incluso más a menudo en el caso de la aplicación repetida de hielo / agua fría (Romero, 2016).

#### 4.6.1.1. Terapia Antiinflamatoria

Dentro de la terapéutica antiinflamatoria se encuentran. La llamada la crioterapia o aplicación de frío y la terapia farmacológica, la cual consiste en la aplicación fármacos antiinflamatorios de grupos tales como los corticoides, los AINES, el DMSO. Estos cumplen una función clave en el manejo de la cascada de inflamación evitando exacerbación de la expresión de colágeno tipo III.

La **terapia de frío** o terapia anti inflamatoria física, la cual consiste en la aplicación de hielo a nivel de la lesión. Esta interviene directamente con la vascularización y migración de células inflamatorias, promoviendo la restauración de la estructura normal del tendón de una forma más controlada. Se debe realiza tan pronto como sea posible durante 20 a 30 minutos, 3 a 4 veces por día y generalmente se combina con tratamiento médico durante el cual acompaña durante cinco días (O'sullivan, 2007). Es un método práctico y económico que genera buenos resultados. Dentro de sus efectos adversos están las quemaduras por frío debido a su implementación por tiempos superiores a lo establecido.

#### 4.6.1.1.1. terapia farmacológica

Consta en primera medida de la aplicación de corticoides y AINES debido a sus buenos resultados en cuanto al manejo del dolor e inflamación en lesiones musculoesqueleticas. La denominación de **corticoides** o **corticoesteroides**, se deriva a su similitud con el cortisol aplica a las hormonas específicas de la corteza suprarrenal, Presentan efectos en casi todos los tipos celulares y aparatos o sistemas orgánicos, tales como el aparato cardiovascular, sistema nervioso, sistema endocrino, sistema hematopoyético, tracto gastrointestinal, riñón, hígado, sistema ocular, equilibrio electrolítico, piel, sistema inmune y sistema musculo esquelético entre otros (Plum, 2010).

##### 4.6.1.1.1.1. Glucocorticoides

Los GCC son corticoides que reciben su nombre por su interacción con la glucosa original mente se clasifican según su tiempo de acción de la siguiente manera

- acción corta de 8 a 12 horas : la hidro cortisona
- acción intermedia de 8 a 36 horas : la prednisolona, la metilprednisolona, la metilprednisolona, la triamcinolona.
- Acción larga de 36 a 72horas : la betametazona y la dexametazona

Esto debido al su cinética en el organismo puesto que están unidos en gran medida a las proteínas plasmáticas en un (75%). La unión es débil y reversible cuanto más polar sea el compuesto, como en el caso del cortisol. La biotransformación se realiza en el sistema microsomal hepático

mediante reacciones de oxidación y síntesis (glucurono-conjugación y sulfoconjugación) y su excreción de estos productos degradados es de 70-75%, por vía renal y de 20-25% a través de fecal. La fracción de cortisol libre, experimenta reabsorción tubular en un 80-92% (Perez, 2010).

Los glucocorticoides inducen la formación de proteínas antiinflamatorias como la lipocortina 1, la cual es una glicoproteína que antagoniza la acción de la fosfolipasa A2 esta interviene en el funcionamiento del ácido araquidónico bloqueando toda la cascada de inflamación, así bloqueando tanto las ciclooxigenasa cox 1 y cox 2, como los leucotrienos, también antagoniza la cascada del complemento (Perez, 2010). Estos fármacos también inhiben la migración de neutrófilos, macrófagos y monocitos, reducen la producción de interferón, inhiben la fagocitosis y la quimiotaxis (Malanga, 2014). Generan una disminución del recuento de mastocitos y suprime la síntesis de histamina. A nivel de sistema inmune los glucocorticoides pueden disminuir los niveles circulantes de los linfocitos T (Plum, 2010).

Existen tres amplios usos y rangos de dosis para el empleo de estos agentes:

- reemplazo de la actividad glucocorticoidea en pacientes con insuficiencia adrenal.
- como agente antiinflamatorio en lesiones musculoesqueleticas
- como agente inmunosupresor (Perez, 2010).

En el manejo de lesiones tendinosas generalmente se implementa una dosis única que busca superar la fase aguda de dolor e inflamación, Posteriormente de ser necesario deberá continuar con otro grupo farmacológico. La betametazona y la dexametazona son los GCC de elección en el manejo de lesiones del sistema musculoesqueletico debido a su larga acción y mejores resultados antiinflamatorios.

La **betametasona** es un potente antiinflamatorio se indica principalmente en lesiones de tipo articular por su buena distribución intralesional.

La **Dexametasona** actúa como potente antiinflamatorio sistémico en equinos a dosis de 2,5 a 5 mg día IM o 5-10 mg o VO. En los animales que han recibido más de una dosis de glucocorticoides su retiro debe ser de manera gradual disminuyendo la dosis y por un periodo no superior de 3 a 5 días. Los GCC deben dosificarse con mucho cuidado teniendo en cuenta los intervalos y la forma de dosificación, para evitar la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis por retroalimentación negativa (Perez, 2010)

Dentro de los efectos adversos por su administración general prolongada se incluyen la atrofia cutánea inducida, deterioro temporal de la diabetes mellitus, anafilaxia y cushings's iatrogénico.

#### 4.6.1.1.1.2. Antiinflamatorios no Esteroidales

Son fármacos antiinflamatorios y su acción está claramente relacionado con la inhibición de las ciclooxigenasas actuando en mayor o menor intensidad a nivel de la cox1 o cox2, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y los tronboxanos, de donde derivan sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias (Perez, 2010).

La COX-1 se presente en muchos tejidos especialmente renal, digestivo y plaquetario. Interviene a nivel de los tromboxano A<sub>2</sub> los cuales cumplen un rol importante en la agregación plaquetaria, las prostaciclina las cuales son gastroprotectoras y antitrombóticas, y la prostaglandina E<sub>2</sub> es vaso activa. La cox 2 encargada de las reacciones inflamatorias. Nuevos compuestos son desarrollados con una acción selectiva sobre COX-2 produciendo un cambio significativo en el enfoque del tratamiento de las patologías inflamatorias. Ensayos clínicos han demostrado que algunos inhibidores selectivos de la COX-2, tales como nimesulida, celecoxib y rofecoxib, son antiinflamatorios y analgésicos y no presentan los efectos gástricos indeseados (Perez, 2010). No se reporta en equinos.

Los AINES más comúnmente utilizados en el tratamiento antiinflamatorio de tendones en equinos son fenilbutazona y flunixin meglumine, son útiles para reducir la inflamación, el edema y el dolor, y cuando se utilizan dentro de las dos primeras semanas después de la lesión pueden ayudar a modular la producción de tejido cicatrizal, aunque deben considerarse útiles solo por su poder analgésico (Malanga, 2014).

La **Fenilbutazona** es un aines inespecífico cox, con propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y leves uricosúricas. Su mecanismo de acción es la inhibición de la ciclooxigenasa reduciendo así, las síntesis de prostaglandinas. Estos metabolitos tienen una marcada fijación a proteínas del 99%, por ende la administración IM retarda la absorción obteniendo concentraciones plasmáticas máximas a las 6 o 10 horas. Se recomienda su administración intravenosa IV o VO (Perez, 2010). Luego de la administración IV requiere un período de 30 minutos para distribuirse en el organismo y comenzar su acción antiinflamatoria. Posee una vida



media de 3 a 6 horas dependiendo de la dosis. Debido a la unión irreversible de la fenilbutazona a la cicloxigenasa su eficacia terapéutica estaría presente alrededor de 24 horas. Este fármaco se metaboliza en hígado y riñón, y se excreta en orina, con mayor facilidad en un pH alcalino (Sumano, 2006). La fenilbutazona es la única droga aceptada por la Federación Ecuestre Internacional siempre y cuando sea administrada antes de las 24 hrs. previas a la competencia. Esto se determina por la medición de concentraciones sanguíneas ( $<4\mu\text{g/ml}$ ) que se alcanza 22 a 24 horas postinyección.(perez, 2010).

Su dosificación se indica a 4,4-8,8 mg/kg cada 24 horas via oral (VO), o 4,4, mg/kg cada 24 horas IV (no exceder 8,8 mg/kg/día). La inyección debe aplicarse con lentitud y cuidado debido a sus propiedades irritantes. Limitar la administración IV a no más de 5 días consecutivos de tratamiento. Seguir con la formulación oral si es necesario, no exceder 4 gr día. Usar el extremo superior de dosificación en un primer momento y luego ajustar la dosis a la más baja efectiva en todas las vías de administración (Plum, 2010).

Dentro de sus principales efectos adversos esta la formación de erosiones o úlceras orales y gastrointestinales, hipoalbuminemia, diarrea, anorexia y efectos renales (azotemia, necrosis papilar renal) estos producidos por sobredosis o debido a su administración por más de cinco días. De especial cuidado en potrillos o caballos Pony debido a la mayor incidencia de hipoproteinemia y úlceras gastrointestinales. En enfermedad renal preexistente, insuficiencia cardíaca congestiva su uso es contraindicado. Las inyecciones intrarteriales pueden causar convulsiones o ataxia transitoriamente (Perez, 2010).

A nivel estructural de los tendones los aines tienen un efecto secundario significativo, principalmente afectan a la actividad de los tenocitos y la síntesis de glicosaminoglicanos. Aunque su uso se puede justificar en una tendinopatía reactiva, la respuesta del tendón puede verse afectada por una posible inhibición de la síntesis de colágeno, así como tener un efecto perjudicial sobre la adaptación muscular (Sánchez *et al*, 2015).

El **Flunixin neglumine** es un aine inespecífico cox., Desde el punto de vista analgésico se le considera más eficaz que la fenilbutazona, Además es útil como agente antiinflamatorio en diversos trastornos del sistema músculo esquelético. En particular el flunixin neglumine inhibe la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Su efecto máximo podría ser alcanzado a las 2 horas de la aplicación y durar entre 12 y 36 horas (Sumano, 2006). La administración oral o I.M en equinos obtiene concentraciones plasmática máxima a los 30 minutos, la administración oral presenta una biodisponibilidad del 80%, una absorción casi completa sugiriendo que es una buena alternativa, en el mercado se encuentra en forma de gránulos orales y pasta . La eliminación se produce principalmente por vía hepática mediante excreción biliar. La vida media sérica ha sido determinada en los caballos en 1,6-4,2 horas. (Plum, 2010). La flunixina no altera en grado apreciable la motilidad gastrointestinal en los caballos y puede mejorar la hemodinamia en los animales con shock séptico.

La dosis recomendada para administración IV, VO o IM es de 1,1 mg/kg/día durante un máximo de 5 días (Perez, 2010). Cuando se usa para el dolor y el animal no responde a la dosis inicial, es

poco probable que las dosis adicionales sean efectivas y éstas pueden incrementar las posibilidades de toxicidad.

Dentro de sus efectos adversos en equinos esta una conocida hipersensibilidad al fármaco, sin embargo también se ha sugerido que debe ser usada con cuidado en los animales con úlceras gastrointestinales preexistentes, o enfermedad, renal, hepática o hematológica. Debido a que caballos han desarrollado úlceras orales y gástricas, anorexia y depresión cuando el fármaco se administra en dosis altas durante períodos prolongados (>2 semanas) (Plum, 2010).

**Dimetil Sulfóxido** (DMSO) ( $\text{CH}_3)_2\text{S}=\text{O}$ ), es un solvente polar que se mezcla fácilmente con agua, alcohol y muchos materiales orgánicos. Puede actuar tanto como oxidante o reductor y es extremadamente higroscópico. En 1964 se reportó su capacidad para atravesar la piel intacta, la investigación y usos clínicos de DMSO han revelado una serie de propiedades farmacológicas y terapéuticas habiéndose catalogado más de 30 acciones farmacológicas primarias (Perez, 2010). Pero la única indicación aprobada en veterinaria por la FDA es una aplicación tópica antiinflamatoria.

El DMSO se absorbe bien por todas las vías a excepción del esmalte dental y los cascos. Por vía cutánea se absorbe entre un 80 y 90%. El DMSO bloquea la formación de PGs en las células del tejido dañado atrapando radicales hidroxilo y oxígeno liberados por los neutrófilos en el curso de la inflamación, con lo cual se bloquea la reacción inflamatoria y la producción de dolor en el tejido (Plum, 2010).

Después de la administración por cualquier vía se obtienen valores significativos casi de inmediato. Mientras que las antiguas posologías recomiendan, a menudo, una concentración igual o inferior al 20% para su uso IV en caballos, hoy en día se sugieren con mayor frecuencia las soluciones al 10% ya que es probable que sean más seguras, la vía de administración IV no están indicadas en tratamientos de tendinitis (Sumano, 2006). En el cual se usa una solución tópica con una concentración del 99% y se aplica de 2 a 3 veces por día, la dosis diaria no debe exceder los 100g y el tratamiento no debe prolongarse por más de 30 días (Plum, 2010).

La manipulación de este producto requiere tener cuidado de su inhalación y manipulación con guantes, no presenta intoxicación por inhalación salvo un fuerte olor. Sus efectos adversos son pocos, dentro de estos la irritación local en tratamientos prolongados. Cuando el DMSO se administra por vía IV a caballos puede causar hemólisis y hemoglobinuria, la administración IV lenta también reduce los efectos adversos (Plum, 2010).

#### 4.6.1.1.1.3. Glicosaminoglicanos:

Los GAG son compuestos azucarados que se unen a proteínas jugando un papel clave en la interacción celular y la integración de los eventos de organización de la MEC como la depuración de sustancias y material dañado, estos formando un andamio molecular y celular gracias a sus largas cadenas las cuales forman glicoproteínas. Además En la matriz extracelular pueden unirse a citosinas (ejemplo: IL-2, IL-7, IL-8, TNF- $\alpha$ ), a quimiocinas (ejemplo: MIP-1 $\beta$ , SDF-1), a factores de crecimiento y morfógenos (FGF, HGF, VEGF, TGF- $\beta$ ), protegiéndolos de

enzimas proteolíticas; pueden actuar como receptores o inhibidores de proteasas además de regular la migración celular. Por esto su implementación se realiza perilesionalmente.

Los GAG Intervienen en la acción de quimiocinas, citosinas, factores de crecimiento, el entrelazado de las fibrillas de colágeno, osmolaridad, distribución de sustratos nutritivos y migración celular ayudando de manera directa a la angiogénesis tipo 1. Como también se mencionan sus propiedades analgésicas antiinflamatorias posiblemente gracias a la interacción con los factores de crecimiento (Fрати, 2012)

Así en un estudio realizado en varios caballos con una lesión inducida por colagenasa en el TFDS se pudo observar que el tratamiento con GAGs aceleró la recuperación del tendón con respecto a los caballos control. Estos resultados se evaluaron tanto ecográficamente como histológicamente (Barritault et al, 2016). Por otro lado exponen que la inyección intra-lesional de hialuronato y GAGs no reduce la reincidencia de la lesión, cuando se comparan los casos de los caballos tratados y no tratados (Romero, 2016).

El **ácido hialuronico** es un GAG el cual es un componente de múltiples tejidos su estructura consiste en una cadena de diferente longitud de un disacárido (glucurónico y N-acetilglucosamina). Su principal característica es la de lubricación, tanto macroscopicamente como micra facilitando el transporte de nutrientes en las células, absorber, y eliminar los residuos.

Si bien en la actualidad se admite que este compuesto no es útil en la tendinitis del TFDS, se recomienda su uso en las lesiones en las que interviene la vaina tendinosa, puesto que se asocia con una notoria disminución en la formación de adherencias entre la vaina y tendón (Spurlock Et Al, 1999). (Romero, 2016). Su empleo consta de una infiltración guiada por ecografía a nivel de la vaina tendinosa lesionada de 20 mg de ácido hialurónico, esta se podría repetir a la semana siguiente en caso de ser necesario dependiendo la implicación de la vaina y su grado de inflamación. También se encuentra en forma oral junto con diferentes coadyuvantes del sistema musculoesquelético y antioxidantes. Dentro de sus efectos adversos se encuentra una posible inflamación transitoria.

Los demás compuestos en el grupo de GAG no reportan efectos directos como tratamiento en las lesiones tendinosas.

#### 4.6.2. Terapias Regenerativas

La medicina regenerativa tuvo sus inicios en los trasplantes de médula ósea realizados por Ed. Thomas el año 1957, trabajos que le valieron el Premio Nobel de Medicina en 1990. Las terapias regenerativas son tratamientos basados en sustancias biológicas, las cuales interactúan junto con la capacidad natural del cuerpo en la regeneración del tejido u órgano, mediante la liberación de factores bioactivos, siendo catalizadores en la regeneración de tejidos (Pineda, 2010).

Pocos son los tratamientos que se han protocolizado clínicamente, principalmente plasma rico en plaquetas y células madre, estas últimas provenientes de médula ósea o tejido adiposo. Los tratamientos se han dirigido principalmente a resolver lesiones del sistema musculoesquelético encontrando excelentes resultados en ligamentos y tendones (Pineda, 2010).

Los cuales además de brindar una cicatrización, buscan restablecer la funcionabilidad original del tejido u órgano.

#### 4.6.2.1. Plasma Rico En Plaquetas

El concepto de terapias derivadas de plaquetas surgió entre los años de 1970 y 1980, cuando múltiples factores de crecimiento fueron descubiertos al interior de gránulos alfa de plaquetas (Guercio Et Al, 2015). Los APC y PRP son preparados hematológicos que se obtienen por centrifugación de la sangre extraída del mismo paciente (Carmona, 2011). El PRP se puede obtener por métodos automatizados (aféresis) o con la ayuda de máquinas centrifugadoras convencionales las cuales pueden ser implementadas sin problemas en su obtención.

Se describen varios protocolos para la elaboración de PRP por centrifugado, con diferentes tiempos y gravedades, cada uno demostrando su viabilidad. Por esto es de especial cuidado que el médico veterinario encargado de la manipulación realice un conteo plaquetario antes del suministro para así garantizar su calidad.

Estos procesos requiere mínimo dos centrifugadas y clasificación del material de la primera a la segunda funcionando de la siguiente manera. Después de ser la sangre centrifugada y el material sanguíneo se divide en tres estratos: capa inferior eritrocitos material más pesado con una gravedad específica de 1.09, Capa media repleta de plaquetas y células blancas con gravedad específica de 1.06 llamada PRP y una última capa de PPP con una gravedad de 1.03. Con rendimientos de 10% del volumen sanguíneo colectado (Possap, 2012).

Se obtiene sangre completa de la vena yugular en citrato de sodio (una parte de citrato de sodio en siete o nueve partes de sangre completa) y se debe mantener a temperatura corporal hasta la centrifugación. La sangre se centrifuga a 200 g durante 15 minutos, el plasma superior o plasma pobre en plaquetas (PPP) se extrae, luego se centrifuga el concentrado plaquetario restante a 400 g durante 15 minutos. Las plaquetas se sedimentan en el fondo del tubo, el exceso de PPP. Para obteniendo un PRP con una concentración de  $10 \times 10^6$  / ml (Textor, 2007). Se debe realizar el conteo plaquetario antes del suministro para garantizar la viabilidad del tratamiento

Un ejemplo de un sistema automatizado de fácil uso es el Magellan® por Medtronic ver (Ilustración 14) se utiliza para determinar la fracción de plaquetas, y el usuario puede seleccionar el volumen deseado (entre 3 y 10 ml de PRP) a partir de una jeringa de 60 ml de sangre entera anticoagulada. También existe un equipo desechable llamado Emcytes Génesis CS (Fort Meyers, FL) ver (Ilustración 15) el cual consiste en un filtro desechable menos elaborado pero que igualmente produce buenos resultados (Sutter, 2007).





Ilustración 14. Equipo automatizado para la producción de PRP (sutter, 2007).



Ilustración 15. Dispositivo desechable para el procesamiento de PRP (sutter, 2007).

El PRP mejora tendones y ligamentos mediante el aumento de la síntesis de MEC, la proliferación celular, y el fomento del crecimiento vascular, sus efectos anabólicos gracias a los factores de crecimiento liberados que regulan citoquinas catabólicas que degradan la matriz, tales como interleuquinas y MMP y TIMPS simultáneamente. Este equilibrio MMP/ TIMP es importante para la actividad biológica de las plaquetas y se rompe con la presencia de los

leucocitos. Marx señaló que la clave del efecto regenerativo de los APCs está asociado más con el número de plaquetas vivas, que con su concentración (Romero, 2016).

La degranulación de plaquetas inicia la liberación de las siguientes sustancias entre ellas fibrinógeno, TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , PDGF, EGF, VEGF, tromboplastina, calcio, serotonina, y enzimas hidrolíticas. FGF, CTGF y IGF-I (Ribeiro *Et Al*, 2009). Aunque no se han esclarecido del todo las interacciones de estos factores en últimos estudios se ha descrito algunos tales como:

El **PDGF** juega un papel importante durante los procesos de cicatrización tendinosa en las fases más precoces de la remodelación ya que estimula la liberación de IGF-I teniendo una influencia directa en la síntesis de colágeno y de otras proteínas de la MEC dosis dependiente, adicionalmente se ha demostrado que la liberación de PDGF durante el proceso de cicatrización tendinosa mejora la funcionalidad del tendón reparado en equinos (Romero, 2016).

**TGF- $\beta$**  este participa de manera activa prácticamente durante todas las fases de la cicatrización tendinosa, estimulando la migración de células, la producción de colágeno, regula la actividad de las proteasas, y cese de la proliferación celular. La expresión génica de TGF- $\beta$ 1 aumenta drásticamente poco después de producirse un daño en el tendón, jugando un papel importante en la respuesta inflamatoria inicial. Estudios demuestran un incremento significativo en la producción de colágeno tipo I y III (Romero, 2016). En equinos, se ha estudiado la eficacia TGF- $\beta$ 1 para aumentar la cicatrización de la tendinitis del TFDS y se encontró que todos los caballos volvían a su nivel deportivo anterior sin embargo el 60% de los caballo, presentaba

tendones palpablemente agrandados en el área de tratamiento y lesiones contralaterales por lo que su uso fue discontinuado (Fortier, 2008).

La familia **IGF** está compuesta por el IGF-I y IGF-II. La síntesis de IGF está regulada principalmente por la hormona de crecimiento que estimula la síntesis de IGF-I, a nivel hepático y es liberado al torrente sanguíneo y es almacenado en los gránulos alfa de plaquetas. Su papel primordial es estimular la proliferación y migración de fibroblastos y otras células al tejido dañado, de esta manera, incrementar la producción de colágeno y otras proteínas de la MEC durante las fases de remodelado, aprovechando su actividad mitogénica sobre los Tenocitos (Romero, 2016). Se ha informado que la administración intralesional de IGF-I mejorar el patrón de las fibras del tendón y mejora la características mecánicas en un modelo TFDS tendinitis inducida por collagenasa en caballos de carreras (Fortier, 2008). Como también mejora la tasa de retorno a la actividad atlética sostenida (Nixon, 2012).

El **FGF**, también conocida como Factores de Crecimiento Ligados por Heparina está compuesta por un gran número de proteínas que van desde FGF-1 a FGF-23 entre los que destaca el bFGF, el cual produce una estimulación en la proliferación de los fibroblastos del tendón, estudios in vivo en un modelo experimental de daño tendinoso en rata mostraron que la aplicación de bFGF conducía a un incremento en la proliferación celular y en la síntesis de Colágeno tipo III, lo cual podría contribuir a la creación de adherencias que limiten el deslizamiento del tendón a través de su vaina (Romero, 2016).

**VEGF** desempeña un papel importante en las fases de inflamación, procesos de migración y proliferación celular, es un factor de crecimiento más activo y determinante en las fases proliferativas y de remodelado, se muestra como un potente agente estimulante de la angiogénesis puesto que sus niveles se incrementan tras la ruptura tendinosa. El mecanismo terapéutico del VEGF que se le atribuye, es la aceleración del proceso de cicatrización tendinosa mediante un incremento en los procesos antigénicos por ende el incremento en los niveles de VEGF dentro del lugar de la lesión se correlaciona con un patrón de crecimiento vascular (Fortier, 2008).

Los **tratamiento con PRP** para las lesiones tendinosas indican dosis única y su administración se debe realizar mediante una inyección intralesional guiada por ecografía. Diferentes factores podría modular la cantidad de PRP suministrado debido a la concentración resultante por ml (Possap, 2012). Marx declaró en 2004 que el número de plaquetas concentradas en un PRP debería ser mayor que 1 millón de fragmentos citoplasmáticos/mL, por otro lado estudios han sugerido que concentraciones hasta de 300.000 plaquetas /mL pueden inducir un efecto terapéutico similar (Giraldo, 2011). La cantidad suministrada dependerá al tamaño de la lesión y la concentración del PRP, los métodos de obtención descritos plantean volúmenes relativamente pequeños, los cuales no tendrán problemas en su implantación.

La activación del PRP consiste en el rompimiento de gránulos plaquetarios, liberando así más factores de crecimiento en comparación con uno no activado. Las plaquetas pueden ser activadas por agentes fisiológicos (por ejemplo, trombina, tromboxano, colágeno, difosfato de adenosina, el

factor activador de plaquetas, la serotonina, y la epinefrina) y agentes farmacológicos (por ejemplo, ionóforo de calcio, cloruro de calcio, y el análogo de endoperóxido cíclico) (Ribeiro Et Al, 2009). El PRP puede ser activado simplemente con una recalcificación con 10% CaCl<sub>2</sub>, a una concentración final de 3,4 mg / ml. El uso de trombina aunque mejor, no está prescrito en equinos (Textor, 2011). Esta activación es llevada a cabo, una vez clasificado el material como PRP puede ser de mayor utilidad en casos crónicos en los que la actividad celular pos lesión ha disminuido, puesto que en su manejo oportuno se comenta que no es necesario para la obtención de buenos resultados.

Recientes investigaciones sustentan un pronóstico bastante favorable cuando los casos de tendinitis del TFDS en equinos son tratados con prontitud dentro de las dos semanas pos lesión.

En el casos de tratamientos del TFDS con PRP, con una dosis única y luego de 24 semanas estos muestran un efecto significativamente superior sobre las propiedades biomecánicas, bioquímicas e histológicas del tendón (Romagno, 2015). Similarmente, se ha observado mayores concentraciones de colágeno tipo I y GAG, así como una mayor elasticidad y resistencia a la ruptura a las 23 semanas después de su aplicación. En la evaluación histológica se ha observado también una mejor organización de la red de colágeno (Lauren, 2011). Y en general, autores describen una recuperacion evidentetemente prometedora dentro de los cuatro a seis meses posteriores a un unico tratamiento (Barritault, 2016; Frati, 2012; Ribeiro Et Al, 2009).

La aplicación de factores de crecimiento en forma de PRP proporciona una fuente segura de agentes anabólicos útiles sin efectos adversos conocidos. Sin embargo, el aumento de los niveles de PDGF y TGF- $\beta$  no están bien controlado, y una exposición excesiva resultaría en una posible fibrosis exuberante, dependiendo de la concentración de plaquetas vivas y los niveles leucocitarios (Nixon, 2012).

#### 4.6.2.2. Células Madre

A lo largo de los años 80 se fueron caracterizando estas células y en el año de 1987 se demuestra *in vitro* sus propiedades, denominándolas como células con características de proliferación, autorrenovación y potencialidad de diferenciación celular (Vázquez, 2012), Fortier *et al.* En el año de 1998 aislaron, cultivaron y expandieron células madre mesenquimales equinas y fue un punto de partida de esta terapia en medicina veterinaria (Vázquez, 2012).

Las CM o troncales, tronco, precursoras o progenitoras variando por su traducción, las cuales se clasifican en embrionarias (pluripotenciales), las cuales son capaces de diferenciarse en cualquier línea celular de las tres capas embrionarias (endodermo, ectodermo y mesodermo), estas se obtienen en el desarrollo embrionario temprano, en la etapa conocida como blastocisto (3 a 5 días de edad de los embriones) (Dahlgren, 2007). Y las MSCs adultas o posnatales son multipotentes y cumplen las características propias de (proliferación, autorrenovación y multipotencialidad) pero en estas su potencial está limitado a la diferenciación en determinadas líneas celulares, debido a que provienen del mesodermo solo serán capaces de diferenciarse a células que

conforman los tejidos derivados de la misma capa como son hueso, cartílago, músculo, estroma medular, tendones, ligamentos, grasa y otros tejidos conectivos. (Cano, 2008).

Se encuentran abundantemente en diferentes tejidos tales como adiposo y medula ósea, además también se han aislado a partir de fuentes como la sangre del cordón umbilical y líquido amniótico. Las células de medula ósea y de tejido adiposo han recibido una creciente atención de los investigadores debido a su abundancia relativa, su facilidad de adquisición, la alta capacidad de proliferación in vitro con su gran capacidad para diferenciarse en múltiples líneas celulares, dentro de ellas ligamentos y tendones (Carvalho, 2009).

La **obtención de material celular** proveniente de (TA) consiste en la extracción quirúrgica de (5-50 g) de este tejido, el cual se cosecha generalmente por encima de la fascia del musculo glúteo superficial, en la base de la cola, por su fácil acceso y la ausencia de grandes vasos sanguíneos. Se pueden recoger en solución salina tamponada con fosfato (Borjesson, 2011). Para aislar las células, el tejido adiposo es finamente picado y digerido con una solución de colágenasa preparada en un medio de cultivo de tejidos adecuado. La digestión del tejido puede durar más de 3 a 6 horas o durante la noche (18 horas), dependiendo de la necesidad y conveniencia. Después de la digestión, la fracción de células nucleadas se separa y se utiliza inmediatamente para la inyección intra lesional o para ser expandidas en cultivo con el fin de enriquecer la fracción de células madre (Alvez, 2011). Cabe resaltar que el volumen de tejido adiposo es mucho más abundante comparado con la disponibilidad de las diferentes fuentes.

**La obtencion de material celular proveniente de MO** se puede cosechar con éxito, ya sea del esternón o la tuberosidad coxal, dependiendo de la edad del caballo, el temperamento y la preferencia del médico veterinario. No hay diferencias entre los sitios, para el aislamiento de MSC. El procedimiento consiste en el aspirado desde el esternón utilizando primero un mango de enclavamiento como lo muestra la (Ilustración 16) y posteriormente con una aguja de calibre 11 se recoge en tubos estériles que contienen 6000 UI / ml de heparina sódica. Hasta 120 ml de MO se pueden recoger en jeringas heparinizadas, aunque las MSCs han sido aisladas para cultivo de tan poco como 10 ml de MO (Borjesson, 2011). Estas reciben el mismo tratamiento de centrifugado y clacificacion que las provenientes del TA quedando listas para la implantacion intralesional.



A. Punción para aspirado de medula ósea del esternón

B. mango de enclavamiento

Ilustración 16. Aspirado de medula ósea del esternón. (Fortier, 2008.)



Los **cultivos de MSC** equinas crecen fácilmente en medio esencial mínimo con un nivel bajo de glucosa por lo general medio Dulbecco modificado esencial con glutamina y 1% de penicilina / estreptomicina. Este medio facilita la expansión de las MSC, al tiempo que limita el crecimiento de otras células hematológicas incluyendo células hematopoyéticas y macrófagos (Borjesson, 2011). En condiciones de cultivo ideales las MSCs mantienen características fenotípicas y funcionales similares a las exhibidas en su nicho original, tal como la proliferación indefinida y la capacidad de diferenciarse en múltiples linajes. La capacidad de las células madre de migrar a los tejidos lesionados a través de la circulación o por otros métodos de administración se denomina "homing" Curiosamente, al expandir las células madre por parte de algunos métodos de cultivo disminuye su capacidad de circulación (Sutter, 2007).

El objetivo de usar células madre en el tratamiento de lesiones tendinosas es diseñar un nuevo tejido utilizando maquinaria de síntesis celular. Este objetivo puede lograrse ya sea a través de una contribución directa gracias a la diferenciación celular específica y la producción de MEC del tendón o indirectamente por efectos tróficos a través de la producción de proteínas bioactivas, tales como factores de crecimiento, factores antiapoptóticos, y agentes quimiotácticos (Alvez, Et Al. 2011).

Cumpliendo las siguientes características en la regeneración de los tejidos

- La capacidad de proliferar, diferenciarse y organizarse en diferentes linajes celulares, pudiendo de esta manera cumplir funciones de regeneración directa de tejidos.

- La segunda función es la capacidad trófica que poseen estas células así regulando funciones tan importantes en la reparación y regeneración como estimular la proliferación celular, modular los fenómenos apoptóticos, estimular y guiar la migración celular, entre otros.
- Finalmente también funcionan como verdaderos policías cumpliendo con un rol inmunomodulador. sobre la actividad, entre los linfocitos T y B (Arias, 2013).

En cuanto a su diferenciación la diferenciación en tejido tendinoso intervienen múltiples factores locales propios de la lesión. Viéndose influenciadas por el entorno mecánico, el contacto con las células residentes. Un estudio demostró que los GDF -5, -6 y -7 implantados subcutáneamente e intramuscularmente expresaban la formación ectópica de neotendón; sin embargo, la base de esta observación era sobre la deposición de colágeno tipo-1 solo, y por lo tanto puede que no sea concluyente. Se plantea además la hipótesis que las MSCs migraron a la zona de implantación y se diferencian en el tejido del tendón. Adicionalmente, también mostraron una mejor cicatrización del tendón cuando GDF-5 y -6 se implantaron en tendones defectuosos, aunque estudios más recientes muestran la formación de cartílago ectópico asociado con GDF-5 (Richardson, 2007) de esta manera las células escogen su camino de maduración y replicación.

La función primordial de las MSCs implantadas en la reparación de tendones, y posiblemente en la mayoría de las aplicaciones para la regeneración de tejido, está relacionada con su efecto indirecto sobre la homeostasis del tejido. Estos incluyen efectos tróficos anabolizantes a través de la actividad paracrina y autocrina, efectos anti-inflamatorios directos de las células, quimiotaxis de las células madre y un efecto anti-apoptótica significativo (Nixon, 2012). Así como los efectos anti-inflamatorios de las CM en la reparación del tendón abarcan la interacción con casi todas las

células del sistema inmune, incluyendo las células de linfocitos B y T, la regulación positiva de quimioquinas, la supresión de la secreción de citoquinas a partir de células dendríticas macrófagos / monocitos y neutrófilos, y la reducción de células T vírgenes y efectoras (linfocitos colaboradores 1 y 2) (Nixon, 2012). Como a nivel de las NK ya que gracias al IFN- $\gamma$  inhiben su funcionamiento (Peroni, 2011).

No está claro si las MSC deben ser clasificadas como inmunosupresoras “lo que implica una regulación a la baja no específica del sistema inmune”, o más bien se inducen una tolerancia inmune “lo que implica una supresión más específica de las respuestas inmunes aberrantes” (Ahmad Et Al, 2012).

Los factores solubles reportados para suprimir la proliferación de células T incluyen: pgE, Factor de crecimiento hepático, TGF- $\beta$ , LIF e indoleamine 2,3-dioxigenasa. Además la disminución de la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$ . De esta manera la lesión aguda es caracterizada por la IL -6, IL-1, TNF- $\alpha$  y lesiones crónicas son caracterizadas por células T activadas o IFN- $\gamma$  (Peroni, 2011). De esta manera la MSCs interactúan en las lesiones tanto crónicas como agudas en la reparación de lesiones tendinosas.

Las células madre comienzan a adherirse a la superficie de la matriz 24h después de la implantación. Después de la replicación, las células muestran una morfología típica de fibroblastos y permanecen vivas más del 80% de las mismas

En el tratamiento con MSCs se recomienda la administración volumen de 1 a 3 ml de MSC en una única dosis en la zona de la lesión, utilizando guía ecográfica de manera aséptica con una aguja 20 o 23 G. En aquellos casos en los que el tratamiento sea simultáneo con PRP no se recomienda mezclar en la misma jeringa (Lauren, 2013).

En un estudio después de inoculadas MSCs, Después los caballos se examinaron a 4, 8, 12, 16 y 24 semanas después de la implantación y se reportó que 4 semanas después de la implantación del material celular, en el tendón aparecieron fibras homogéneas y comenzaron su alineación, a las 8-16 semanas, Las fibras longitudinales de sección transversa fueron redirigidas de manera progresiva y correctamente; y a la semanas 24 el tendón fue anatómicamente restaurado (Renzi Et Al, 2013). Estos presentaron una reincidencia del 28% ya en competencia de alto nivel.

Por otro lado un estudio bastante satisfactorio muestra que más de 400 caballos han sido tratados, sin efectos adversos. En el tratamiento de diferentes tendones especialmente TFDS y TFDP. Un seguimiento a largo plazo (> 1 año) de estos animales en la formación completa (es decir, sólo los sometidos a ejercicios de alto nivel) mostraron una tasa de repetición de la lesión del 18%, aunque este análisis fue de más de dos años después de un retorno al trabajo completo (Richardson, 2007).

Dentro de los buenos resultados a la fecha se reporta gran cantidad de animales tratados con MSC en tendinitis algunos son expuestos en la (tabla 2).

Tabla 2. Resultados de la revisión sistemática de tratamientos del TFDS con células madre (AHMAD et al, 2012).

Célula madre	Animales tratados	Método de tratamiento	Observaciones	Artículo
MO	1 pony dañado del TFDS	La inyección de células	6 semanas después del tratamiento, la	Smith et al.

Célula madre	Animales tratados	Método de tratamiento	Observaciones	Artículo
		madre de 4 semanas poslesion	cojera de pony mejorado; sin aumento del engrosamiento del tendón	
MO	141 caballos de carreras-sobreesfuerzo lesiones del tendón flexor digital superficial; 2-años de seguimiento	Inyección-Intralesional MSCs	Ninguna reacción adversa fue vista; tasa de repetición de la lesión fue significativamente menor	Godwin et al.
MSCs	lesión en el tendón flexor digital superficial, 8 caballos-inducida por la colagenasa	inyección aleatorio de MSCs semana después de la lesión	La histología y el ultrasonido se observó una reducción del tamaño de la lesión y el tamaño del tendón	Watts et al.
MO	2-caballos con lesión del TFDS autopsias realizadas después de 10 o 34 días	La inyección de MSCs de etiquetado	Las células marcadas localizadas principalmente dentro de las lesiones	Invitado et al.
MSCs MO o factor de crecimiento I MSCs genéticamente mejorado similares a la insulina	12 caballos-bilaterales lesiones del TFDS inducida por la colagenasa; seguimiento a los 2, 4, 6, y 8 semanas	3 grupos de tratamiento con MSCs genéticamente mejorado similares a la insulina – MSC Y solución salina	Tanto MSC y grupos MSCs genéticamente mejorado similares a la insulina observó una mejoría de las puntuaciones histológicas de los tendones	Schnabel et al.
TA	Lesión en el TFDS, 8	4 caballos	6 semanas de	Nixon et al.

Célula madre	Animales tratados	Método de tratamiento	Observaciones	Artículo
	caballos-inducida por la collagenasa	tratados con TA y 4 con inyecciones de solución salina	tratamiento por ultrasonido histología mostró una mejora significativa en la arquitectura de las fibras del tendón, la densidad, y la reducción de la inflamación en el grupo experimental, pero no se encontraron diferencias en el contenido de ADN y colágeno	
MO	3 caballos-collagenasa inducida por lesión en TFDS	Tratada con nada (control), la inyección de MSC,	La histología mostró arquitectura normal en los tendones con MSCs MO, mientras que el control tenía tejido de la cicatriz	Crovace et al.

Se expone a continuación gráficamente en la (tabla 3) los beneficios y desventajas de cada uno de los tratamientos convencionales y regenerativos, citados en el presente trabajo.

Tabla 3. Ventajas y desventajas de la terapéutica en tendinitis del TFDS en equinos

Tratamiento	Ventajas	Desventajas	Cuidados y/o contraindicaciones

crioterapia	Eficiente antinflamatorio, Económico.	-----	Tiempos prolongados podrían causar quemaduras
AINES	Buena analgesia y manejo de la cascada inflamatoria.	No promueve la alineación de fibras de colágeno. En tiempos prolongados altera la adecuada regeneración del tendon. Reincidencia del 85%	Tratamientos prolongados producen alteraciones gastro- intestinales.
Corticoides	Analgesico antinflamatorio de rápida acción	Alteraciones en la síntesis de colágeno Reincidencia del 85%.	Alteraciones del sistema inmune por su uso prolongado
Dimetilsulfoxido DMSO	Antinflamatorio tópico de amplia distribución en el tejido	Fuerte olor	Irritación local en tratamientos prolongados
Ac. Hialuronico	se suministra por vía perilesional. Es coadyuvante en lesiones que incluyan la vaina tendinosa,	Bajo impacto en la alineación de fibras tendinosas	-----
GAG sulfatados	Interactúa en la formación de matriz extra celular	Puede acelerar la recuperación pero no la resistencia de la estructura tendinosa	Altos costos y difícil adquisición
Plasma rico en plaquetas	Seguridad. Un suministro masivo de factores de crecimiento y citoquinas las cuales interactúan en la síntesis de MEC, la	No cumple la totalidad de las necesidades celulares en el entorno de la lesión.	No se han reportado contraindicaciones. Se debe tener un conteo del material celular inoculado para garantizar su efectividad.

	proliferación celular y crecimiento vascular además de un equilibrio entre (mmp) y (Timp). Reincidencia menor al 25%		
Células madre	Seguridad. Fácil obtención Magníficos resultados. Capacidad de diferenciación celular. Incluyen factores de crecimiento. Propiedades analgésicas y antiinflamatorias Reincidencia menor al 25%	Mercado nacional limitado a trabajar con laboratorios humanos.	No se reporta. Falta una mayor estandarización del número celular en relación a su acción curativa.

#### 4.6.3. Tratamientos Complementarios

Este tipo de tratamiento denominado complementario se refiere a terapias que por sí solas no logran la regeneración del tejido del tendón, sino que funcionan como coadyudantes en el manejo de estas lesiones junto con diferentes terapias. Dentro de ellas, encontramos las ondas de choque o laser de baja frecuencia, las cuales han demostrado generar una ayuda fisiológica extra para que el individuo pueda continuar con sus ejercicios, o superar lesiones sub clínicas y clínicas, previniendo degeneraciones futuras en los tejidos tendinosos.



#### 4.6.3.1. Láser de Baja Frecuencia:

Ha estado en uso durante más de 30 años, y ha tenido gran éxito en el sector veterinario en los últimos 10 años. Se basa en la aplicación de energía electromagnética en forma de luz dentro del rango de la radiación infrarroja, con fines terapéuticos (Ángeles, 2014). La energía depositada en los tejidos es absorbida, estimulando el metabolismo celular produciendo vasodilatación, lo que se traduce en una mejora de la irrigación local y un efecto antiinflamatorio y cicatrizante, que contribuye a la reparación tisular. El rayo debe orientarse perpendicularmente a la zona a tratar, utilizando parámetros de longitud de onda entre 620-670 nm. Y potencia variable, entre 15-30 mw (Ángeles, 2014). Hay cuatro clases de rayos láser, siendo el láser de IV clase, la opción más común para la práctica equina. Estos láseres de bajo nivel, trabajan en un rango inferior a 500 mW, y las longitudes de onda varían de 540 nm a 1060 nm, (Andris, 2016). Otros beneficios reportados son también el estimular el metabolismo celular, la activación directa de los canales de calcio mitocondrial, regulación y síntesis de la producción de atp, aumento de la migración y la actividad fibroblástica, de la división celular, y la producción de MEC. Más específicamente, se ha demostrado que la prostaglandina  $E_2$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interleucina-1 $\beta$ , activador del plasminógeno, y la ciclooxigenasa-1 y -2 son todos manipulados con el uso de la terapia con láser, produciendo una disminución de la inflamación. La terapia con láser es beneficioso en heridas y lesiones tendón y ligamentos, ya que aumenta la proliferación celular y la síntesis de colágeno que conduce a la rápida curación de los tejidos dañados (Schlachter, 2016).

El láser puede usarse diariamente, semanalmente o mensualmente para tratamiento o como prevención. A menudo, los tratamientos de lesiones comienzan diariamente y luego disminuyen

con el tiempo dependiendo de la respuesta al tratamiento. El tiempo de la terapia varía en función de la ubicación y el propósito, la longitud de onda y la potencia de la máquina pero generalmente el tiempo de la sesión varía de 5 a 30 minutos (Schlachter, 2016).

#### 4.6.3.2. Ondas de Choque

Las ondas de choque son un pulso de onda mecánica de presión positiva con respecto a la presión atmosférica, estas ondas se generan vía electrohidráulica, piezoeléctrica o electromagnética. Sus orígenes se remontan a vibradores o percutores en el año de 1864. En 1990 la empresa suiza presentó una generación de ondas de choque radiales para tratar afecciones musculoesqueléticas y desde 1992 se empiezan a tratar tendinosis calcificadas, espolones calcáneos y epicondilitis con ondas de choque focalizadas (Moya, 2002).

Algunos autores proponen que la mejoría con las ondas de choque en tendinopatías se da por el incremento de TGF  $\beta$ 1 durante la etapa temprana y por los altos niveles de IGF-1 al aplicar las ondas de choque, la liberación de óxido nítrico (NO) el cual produce un efecto vasodilatador, así como aumento del metabolismo con efecto antiinflamatorio (Castro, 2015).

Dentro de los efectos biofísicos que han sido comprobados y analizados científicamente aunque no estén del todo claros en los tejidos podrían ocurrir cuatro fases específicas de acuerdo a Tasto, (2003) SON:

- Fase física: hay cavitaciones extracelulares, moléculas ionizadas, y aumento de la permeabilidad de la membrana como efectos directos de las ondas de choque.
- Fase fisicoquímica: difusión de radicales y reacciones biomoleculares.
- Fase química: reacciones intracelulares de cambios moleculares.
- Fase biológica: el resultado observable en el tejido expuesto

Adicionalmente el mismo autor propone la hipótesis sobre los efectos biológicos en las áreas tratadas de la siguiente manera:

- La onda de choque cambia la membrana celular de las células nerviosas no se pueden generar potenciales generadores en el nociceptor.
- Las ondas de choque causan alteraciones químicas y / o la formación inducida de compuestos químicos, que reducen el efecto de la transmisión de estímulos dolorosos.
- Hiperestimulación analgésica la ondas de choque estimulan los nervios a través de una vía complicada que inhibe la transmisión de la sensación de dolor.
- Las ondas de choque inducen la neovascularización. Esto da como resultado un aumento del suministro de sangre al área tratada y promueve la curación

De esta manera generan, de acuerdo a castro (2015), los siguientes efectos:

- Aumento de la permeabilidad de las células.
- Estimulación de microcirculación.
- Eliminación de sustancia P.
- Efecto antibacteriano o aumento de las líneas de defensa

- Segregación de hormonas de crecimiento las cuales actúan en vasos sanguíneos, epitelios, colágeno en general.

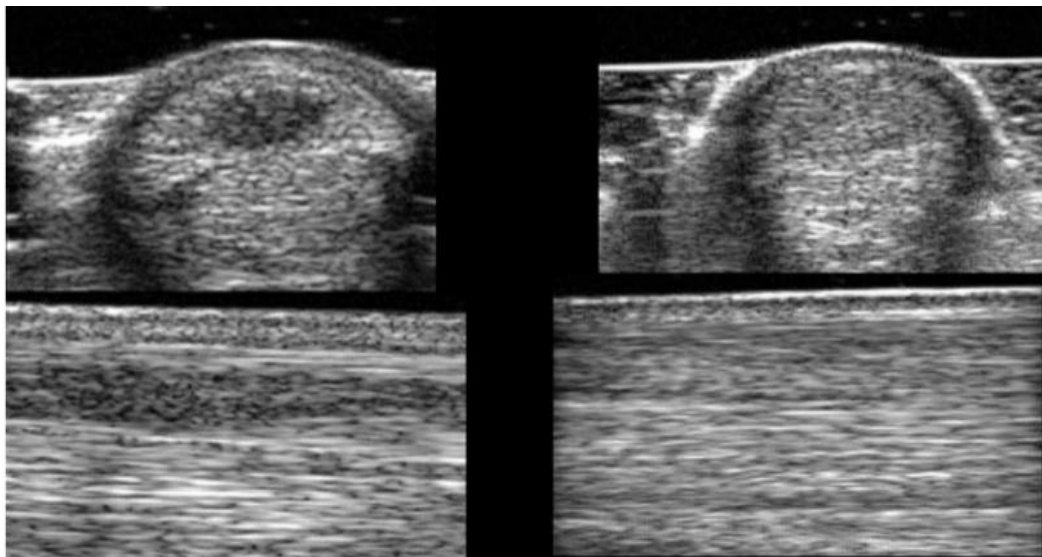
Según estudios estas ondas pueden alcanzar hasta 12,5 cm de profundidad, y la energía que utiliza al iniciar el tratamiento puede ser de 0.10 mJ/mm<sup>2</sup> hasta localizar el punto doloroso. Una vez que el paciente siente disminución de dolor (aproximadamente tras 200 impulsos), se aumenta levemente la energía de 0.10 y también se indica que en pacientes con dolor agudo se empieza con menos energía en el tratamiento (Castro, 2015).

Se ha demostrado que la terapia con ondas de choque aumenta la resistencia a la ruptura del tendón y aumenta la síntesis de hidroxiprolina en animales de experimentación, se ha demostrado que algunos Factores de crecimiento juegan un rol importante como son TGF- $\beta$ 1 y Factor de IGF-I, se incrementaron después de la aplicación de ondas de choque en el Tendón de Aquiles de las ratas (Romero, 2016).

El tratamiento temprano de caballos con tendinitis aguda, mejora la velocidad a la que el fluido dentro del tendón se resuelve. Caballos con tendinitis aguda y crónica pueden ser tratados especialmente en casos de calcificación cicatrizal (Scott, 2003).



Ilustración 17. Terapia con ondas de choque sobre TFDS (Andris, 2016).



(Izquierda) Lesión y 78 días después del tratamiento (derecha)

Ilustración 18. TFDS tratado con ondas de choque (Scott, 2003).

#### 4.7. Rehabilitación y Seguimiento

En la exploración ecográfica el progreso hacia la cicatrización es considerada como "bueno" si la lesión no se visualiza, si el ATT es estable en el rango normal y el patrón de la fibra es buena. El progreso sigue siendo considerado como "bueno" si hay un aumento de hasta un 12% en ATT ya que puede ser normal en el progreso de entrenamiento. Si el ATT ha aumentado entre un 12% y un 20%, y el patrón de la fibra es de regular a bueno., el progreso es considerado como "pobre" si todos los signos clínicos están presentes (Gillis, 2007).

El porcentaje de movilización dependera de la debida observación clínica del paciente, puesto que los tiempos de ejercicio podrían ser modificados a menor intensidad en casos de que el paciente lo requiera o sus resultados a la ecografía no sean los suficientemente buenos.

Tabla 4. Programa de rehabilitación física. ( Iacono, 2015.)

Semanas	Programa de ejercicio
1	box
2-4	Mano paseo de 10 minutos dos veces / día
5-9	Mano a pie 20 min dos veces / dia
10-16	Mano pie 30-40 min dos veces / día
17-25	Mano a pie de 40 minutos dos veces / día y trotar 5-30 min / dia
26-52	aumento gradual del nivel de ejercicio

## 5. Discusión Y Resultados

El manejo de las lesiones tendinosas en equinos es un tema en evolución constante. Tiempo atrás los médicos veterinarios han buscado la curación de dichas lesiones a través de diferentes tratamientos. De esta manera se han generados múltiples protocolos terapéuticos con diferentes y variados elementos, todos buscando el bienestar del paciente equino. Dentro de ellos, el uso de los aines se constituye en una opción para aliviar el dolor y la inflamación pero no para contribuir en los procesos de cicatrización de tendón y por ello aunque aún se utilizan, no se consideran específicos para este tipo de patologías. Dentro de los aines, los más utilizados en el medio son La fenilbutazona y el flunixin meglumine, Además de algunos corticoides, ya que brindan todo su potencial en el manejo crítico de la lesión y además porque intervienen como terapia de sostén evitando la exacerbación de la cascada inflamatoria. Si los procesos inflamatorios dentro de la lesión, no fueran controlados se generaría una fibrosis como medio natural de defensa resultando en un tendón más rígido, menos elástico y por ende más débil, propenso a su ruptura. Este tipo de situación afecta gravemente el desempeño atlético del equino.

sin embargo, la prolongada utilización de estos fármacos provoca efectos colaterales tales como perforación, ulceración y sangrado del tracto gastrointestinal que podría concluir en una hemorragia Y nefropatía (lees, 2013). Además recientes revisiones han mostrado que el uso de glucocorticoides en comparación con otros tratamientos para el manejo de estas lesiones, no obtuvo los mejores resultados en el mediano y largo plazo (Sánchez Et Al, 2015). Por el contrario estudios han mostrado la efectividad de la crioterapia cuando se implementa junto Aines y

vendajes compresivos en todo lo que concierne a la evolución aguda de la inflamación de los tendones en equinos (O'sullivan, 2007).

Al mismo tiempo han surgido diferentes opciones de las cuales el veterinario podría recurrir en casos preventivos, como es el caso de las terapias complementarias. Siendo la opción más aconsejable ya que podrían evitar la degeneración del tejido, previniendo lesiones graves o actuar como coadyuvantes en la pronta regeneración. Dentro de estas encontramos el láser de baja frecuencia el cual con sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y de estimulación celular podría llegar a prevenir lesiones en individuos con sobrecargas previas a competencias, también las ondas de choque que mediante su estimulación favorecen la remoción de matriz extracelular dañada y la migración celular.

Una alternativa reciente y de actual investigación la constituye la medicina regenerativa, la cual ha ido evolucionado rápidamente generando gran expectativa en los últimos años en el manejo de lesiones deportivas, tanto en humanos como en equinos. Los avances se han visto respaldados por numerosos estudios in vivo como in vitro, hasta el punto de demostrar que células madre adultas compiten con células embrionarias en el tratamiento de lesiones de los tejidos blandos (Dahlgren, 2007). Las terapias regenerativas principalmente desarrolladas han sido el uso de MSC y el PRP.

Los resultados obtenidos por el uso de Dichas terapias regenerativas son acompañados por un respaldo clínico, histológico y molecular convincente, demostrando el porque de sus buenos resultados. Aunque este tipo de terapias llevan ya bastantes años en el conocimiento científico



los autores no han establecido un único protocolo tanto de su proceso como de duración del tratamiento. Por lo que el manejo o implementación de estos protocolos recae en la experiencia del médico veterinario, la evaluación y el seguimiento de las lesiones tendinosas, para elegir la terapéutica indicada que sea ajusta para el tratamiento de estas tendinopatias. Con lo anteriormente mencionado se crea una línea de estudio para así mejorar su efectividad y protocolización.

Dentro de los puntos a tener en cuenta de las terapias con células madre y/o PRP está la edad del paciente, debido a que la disponibilidad de factores de crecimiento disminuye con la edad por lo cual se aconseja la captación, preservación de células provenientes del cordón umbilical o cultivos de células adultas los cuales tendrán un tiempo más prolongado importante para su replicación para su posterior empleo terapéutico.

El futuro de la medicina deportiva tendrá en los próximos años la tarea de esclarecer las diferentes interacciones moleculares del tendón y su respuesta a factores de crecimiento en los diferentes momentos del proceso de regeneración hasta obtener la secuencia exacta molecularmente hablando para el manejo de lesiones tendinosas. También seguir trabajando en la estandarización de los protocolos para preparados biológicos y así tener una mayor efectividad en el manejo clínico de dichas lesiones

## 6. Conclusiones

El presente trabajo concluye gracias a la existencia suficiente material con respaldo científico sobre el uso de terapias regenerativas y su uso fiable en el manejo de lesiones a nivel de los TFDS en equinos. El cual expone la fisiología molecular de los TFDS tanto en la lesión como en su regeneración. La interacción con la MEC y los diferentes componentes usados en el manejo de dichas lesiones.

Como también es destacable la necesidad de la terapéutica convencional en cuanto al manejo antiinflamatorio. Clave en el manejo agudo, junto con la implementación de la terapia de frío, ambas formando un conjunto de sostén óptimo en la fase aguda de la lesión. Continuando con el aporte de las terapias regenerativas a la medicina deportiva equina, especialmente con los avances en células Madre y PRP. Resaltando como los estudios en células multipotenciales compiten con las células embrionarias en la regeneración de las estructuras tendinosas, con protocolos simples, presto a disposición. Devolviendo así la esperanza competitiva a los ejemplares gracias a su destacada disminución en la resistencia de lesiones en los tejidos, disminuyendo a valores menores del 25%. Para concluir este estudio las terapias regenerativas son procedimientos seguros de fácil disponibilidad y óptimos resultados a corto y largo plazo en el tratamiento de lesiones clínicas y subclínicas sobre el tendón flexor digital superficial, estas terapias necesitan ponerse en práctica para así mejorar su protocolización, y aumentar su efectividad.

Por supuesto la capacitación del médico veterinario tratante debe cumplir con un protocolo de aprendizaje básico como es investigar, observar, analizar e implementar y si es posible documentar. Así dejar a un lado la idea de que la implementación de tratamientos con células madre es algo de otro mundo, complicado o inasequible. Aunque son escasos los artículos en los cuales se combinan las terapias de células madre y otras terapias como las complementarias y/o el PRP estas podrían ser una buena opción para investigaciones futuras consolidando aún más los buenos resultados en las terapias regenerativas.

## 7. Bibliografía

- Ahmad, Z;Wardale, J., Brooks, R., Henson, F., Noorani, A., Rushton, N. (2012) Exploring the Application of Stem Cells in Tendon Repair and Regeneration, Arthroscopy. The Journal of Arthroscopic & Related Surgery, volumen (28), p.10. Obtenido de [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749806311013752](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749806311013752)
- Alves, a.,Stewart, j., Dudhia, y., Kasashima, a., Goodship, r., Smith. (2011) Cell-based Therapies for Tendon and Ligament Injuries. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice,volumen (27), p.315-333. Obtenido de [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749073911000277](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749073911000277)
- Amaya, j. M., & Cruz, j. M. ( 2013) Tendinitis equina.albeitar, volumen (55),p.3-5. Recuperado de <http://albeitar.portalveterinaria.com/noticia.asp?ref=3403&pos=445>
- Andris, j. K. (2016) Practical Rehabilitation and Physical Therapy for the General Equine Practitioner. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, volumen (75), Pages 167–180. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2091/10.1016/j.cveq.2015.12.001>
- Ángeles, e. L. (2014) Tratamiento fisioterápico en las lesiones del ligamento suspensorio del caballo. Reduca (Enfermería, Fisioterapia y Podología), volumen (12), p. 38. Obtenido de <http://revistareduca.es/index.php/reduca-enfermeria/article/viewFile/1776/1792>
- Arias, j. I., & Beato, c. (2013) Terapia regenerativa en tendones y células madres en medicina equina. Avances en Ciencias Veterinarias, volumen (28), P.49-57. Obtenido de <http://www.lenguasmodernas.uchile.cl/index.php/ACV/article/viewFile/30206/31980>

- Asheim, A. (1964) Surgical treatment of tendon injuries in the horse. Vet Med Assoc, volumen (2) p. 145–451
- Awad, H.A., Butler, D.L., Boivin, G.P. (1999) Autologous mesenchymal stem cell mediated repair of tendon. Tissue Engineering, volumen (5), p. 267-277.
- Barritault, D., Desgranges, P., Meddahi, A., Jean, M., Jean, L. (2016) RGTA base matrix therapy - a new branch of regenerative medicine in locomotion. joint bone spine, volumen (12), p.297-319. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X16301373>
- Beccati, Bibliography F. (2015) Sympathetic innervation of the suprasesamoidean region of the deep digital flexor tendon in the forelimbs of horses. The Veterinary Journal, volumen(205), p.413-416. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S1090023315002464>
- Beth, W. M. (2004) Ultrasonographic Evaluation of the Metacarpus, Metatarsus, and Pastern. Clinical Techniques in Equine Practice, volumen (3), p. 238-255. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2091/10.1053/j.ctep.2005.02.002>
- Borjesson, D. L. (2011) The Regenerative Medicine Laboratory: Facilitating Stem Cell Therapy for Equine Disease. Clinics in Laboratory Medicine, volumen (31), P. 109-123. Obtenido de (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271210001551>)
- Bueno, I. M. (2008) tendón. Valoración y tratamiento en fisioterapia. primera ed., Volumen (1). barcelona : Editorial Paidotribo.
- Burk, J., Badylak, F., Kelly, J., Brehm, W., (2013) Equine cellular therapy—from stall to bench to bedside Cytometry Part volumen (83), p.103-113.

- Butcher<sup>a</sup>, H., Hermanson<sup>c</sup>, N., Ducharme<sup>d</sup>, L.M., Mitchell<sup>d</sup>, V., Soderholm<sup>d</sup>, A., Bertram<sup>e</sup>.  
(2009) Contractile behavior of the forelimb digital flexors during steady-state locomotion in horses (*Equus caballus*): An initial test of muscle architectural hypotheses about in vivo function. *Integrative Physiology*, volumen (152), p.100-114. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S1095643308011288>
- Botero, L., (2007) tenoscopía como tratamiento quirúrgico en casos de tenosinovitis traumática en un caballo de silla francesa. *Revista CES / Medicina Veterinaria y Zootecnia* /, Volumen (2), p.6. Tomado de <http://revistas.ces.edu.co/index.php/mvz/article/view/366/1868>
- Cano, H., (2008) el uso de células madre de la médula ósea en la terapia de tendinitis en equinos. monografía, mexico. Obtenido de <http://repositorio.uaaan.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2904/MONOGRAFIA%20ERIC.pdf?sequence=1>
- Carol, G. (2007) Ultrasonography for Monitoring Healing and Rehabilitation. *Clinical Techniques in Equine Practice*, volumen(11),p.174-178. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S1534751607000327>
- Carvalho, A. (2009) Isolation and immunophenotypic characterization of mesenchymal stem cells derived from equine species adipose tissue,. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Volume 132(2–4), Pag 303-306,. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016524270900214>
- Carvajal, J. A. (2013). Tendinopatías del tendón digital superficial: diagnóstico y tratamientos. Tesis, universidad autónoma agraria, torreon, coahuila, mexico.

- Carmona, L. (2011) Tendinopatía del tendón flexor digital superficial y desmopatía del ligamento suspensorio en caballos fisiopatología y terapias regenerativas. *scielo*, volumen (113), p. 12-13 Recuperado de [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0301-732X2011000300002](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-732X2011000300002)
- Castro, P. (2015) ondas de choque en pacientes que acudieron con diagnóstico de tendinopatía rotuliana al Centro de Rehabilitación Física y Deportiva Logroño' s fisioterapia. universidad catolica de ecuador, 18. tesis trabajo de grado. Obtenido de <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/10097>
- Clinic T. A. (2014) tenosinovitis plantar.atlanta equine, p.23. obtenido de [http://www.atlantaequine.com/pages/client\\_lib\\_PDsynovitis.html](http://www.atlantaequine.com/pages/client_lib_PDsynovitis.html)
- Dahlgren, L.A., Meulen, M.C., Bertram, j.e., (2002) Insulin-like growth factorI improves cellular and molecular aspects of healing in a collagenase-induced model of flexor tendinitis. *Journal of Orthopaedic*, volumen (20), p. 910-919.
- Dahlgren, L. A. (2007) Pathobiology of Tendon and Ligament Injuries. *Clinical Techniques in Equine Practice*, volumen (3), pag 168–173. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S1534751607000315>
- Daniela, P. V. (2012) plasma rico em plaquetas:uso em esoes tendineas en equinos. tesis U. F. Veterinária, p.28-40. Obtenido de <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/69649/000872982.pdf?sequence=1>
- Dochevaa, D., Müllerb, MAJEWSKIB, M., H., EVANSC. (2015) Biologics for tendon repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*, volumen (84), pag. 222-239. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S0169409X14002786>

- Dowling, B.A., Dart, A.J., Hodgson, D.R., Smith, RK (2000) Superficial digital flexor tendonitis in the horse, *Equine Veterinary Journal*. volumen (32), p. 369-378.
- Dyson, S.J. (2004) Medical management of superficial digital flexor tendonitis: a comparative study in 219 horses (1992-2000), *Equine Veterinary Journal*, volumen (36), p. 415-419.  
tomado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2746/0425164044868422/abstract>
- Dyson, S. (2014) Incomplete Tears of the Medial Calcaneal Insertion of the Superficial Digital Flexor Tendon of a Hind Limb in Three Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, volumen (10), p. 11-88 Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S0737080614002792>
- Estrada R., Van, W., Boere, J., Reyes, M., Ionita, Jc., Estrada M., Lischer Cj. (2014) Comparison of healing in forelimb and hindlimb surgically induced core lesions of the equine superficial digital flexor tendon. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*: volumen (5), p. 358-365.
- Floyd A, R. M. (2007). Libro *Equine podiatry* (1 ed.). Elsevier Health Sciences. pag 78-144
- Fortier, L.A., Smith, R.K. (2008) Regenerative medicine for tendinous and ligamentous injuries of sport horses, *Veterinary Clinics of North America.Equine Practice*. volumen (24) p. 191-201. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749073907000685>
- Frati, M. C. (2012) Glicosaminoglicanos en las enfermedades vasculares. *Revista Mexicana de angiologia*,volumen (40), p. 89-99.



- Gillis, C. (2007) Ultrasonography for Monitoring Healing and Rehabilitation. Clinical Techniques in Equine Practice, volumen (6), p. 174–178. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S1534751607000327?np=y>
- Giraldo, C. C. (2011) Use of autologous platelet concentrates as regenerative therapy for chronic diseases of the equine musculoskeletal system. scielo chile, volumen (43), p. 1-10. Obtenido de [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0301-732X2011000100002](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-732X2011000100002)
- Guercio., casella, s., russotto, l., puglisi, f., majolino, c., giudice, e., di bella, s., purpari, g., cannella, V. (2015) Mesenchymal Stem Cells Derived From Subcutaneous Fat and Platelet-Rich Plasma Used in Athletic Horses With Lameness of the Superficial Digital Flexor Tendon. Journal of Equine Veterinary Science, volumen (35), p. 19-26.
- Hawkins, J.F., Ross, W. (1995) Transection of the accessory ligament of the superficial digital flexor muscle for the treatment of superficial digital flexor tendinitis in standardbreds: 40 cases (1988-1992). Journal of the American Veterinary Medical Association, volumen (206), p. 674-678.
- Hernández, R. P., & Dorticos, E. (2004) Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, volumen (20), p. 7. Obtenido de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-0289200400030000](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289200400030000)
- Hernández, H.O. (2012) Tendinitis equina: revisión de casos clínicos tratados con plasma rico en plaquetas. Tesis Facultad de Ciencias Veterinarias. Buenos Aires- Argentina 45p.

- Hosakaa, H. (2005) Mechanism of Cell Death in Inflamed Superficial Digital Flexor Tendon in the Horse. *Journal of Comparative Pathology*, VOLUMEN (132), p.51-58. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S0021997504000830>
- Iacono, E. B. (2015) Equine Bone Marrow and Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells: Cytofluorimetric Characterization, In Vitro Differentiation, and Clinical Application. *Journal of Equine Veterinary Science*, volumen (35), P. 130-140. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0737080614004717>
- Ivone bruno, R. M. (2014) Characterization of Nucleated Cells From Equine Adipose Tissue and Bone Marrow Aspirate Processed for Point-of-Care Use. *Journal of Equine Veterinary Science*, (34), P. 1118-1127. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0737080614002688>
- Lauren, S. L. (2013) Therapeutic use of stem cells in horses: Which type, how, and when? *The Veterinary Journal*, volumen (197), P. 570-577. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023313001895>
- Lees, P. L. (2013) Toxicology and residues of phenylbutazone in humans and horses,. *The Veterinary Journal*, volumen (196), p. 294-303. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023313001901>
- Lucas, E. &. (2015) Tratamiento fisioterápico en las lesiones del ligamento suspensorio del caballo. *reduca*, volumen (6) p.17-38 tomado de: <http://revistareduca.es/index.php/reduca-enfermeria/article/view/1776/1792>
- Mafulli, N. W. (2003) Types and epidemiology of tendinopathy. *Clin sport medicine*, volumen (22), p. 675-692.

Mafulli n. (2010) Novel Approaches for the Management of Tendinopath. The Journal of Bone and Joint Surgery, volumen (11), p. 23-34

Malanga, G. Reina Nakamura (2014) the role of regenerative medicine in the treatment of sports injuries. physical medicine and rehabilitation clinics of north america, volumen (25), p. 881-895. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047965114000564>

Martínez, M. D. (2005) estudio ecográfico (ecogenicidad y área). departamento de medicina y cirugía animal tesis doctoral univercidad de Murcia, Murcia p. 20-80.

Moraes, J.R., Facco, G.G., Moraes, F.R., Filho, J.R, Miyazato, L.G., Beretta, D.C. (2009) Effects of glycosaminoglycan polysulphate on the organisation of collagen fibres in experimentally induced tendonitis in horses. The Veterinary Record, volumen 165, p. 203-205

Moya, A. D. (2002) Terapia por onda de choque extracorpórea para el tratamiento de lesiones musculo esqueleticas. Rev. Asoc. Arg. Ortop. y Traumatol, volumen (67), p. 286. Obtenido de [http://www.aaot.org.ar/revista/1993\\_2002/2002/2002\\_4/670408.pdf](http://www.aaot.org.ar/revista/1993_2002/2002/2002_4/670408.pdf)

Nixon, M., Ashlee, E., Watts, D, Schnabel, J. (2012) Cell- and gene-based approaches to tendon regeneration. Journal of Shoulder and Elbow Surgery, volumen (21), p. 278-294. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2091/10.1016/j.jse.2011.11.015>

- O'sullivan, C. B. (2007) Injuries of the Flexor Tendons: Focus on the Superficial Digital Flexor Tendon. *Clinical Techniques in Equine Practice*, volumen (6), P.189-19. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534751607000340>
- Parra, M. (2014) Correlacion entre la evaluacion clinica y la ultrasonografia de las lesiones en tendones flexores del miembro anterior en equinos pura sangre ingresa dse carreras en venezuela. *Revista cientifica univercidad de zulia*, XIV volumen (6), p. 506-512. Recuperado el 2 de 4 de 2016, de [http://www.fcv.luz.edu.ve/index.php?option=com\\_content&task=view&id=602&Itemid=186](http://www.fcv.luz.edu.ve/index.php?option=com_content&task=view&id=602&Itemid=186)
- Patterson, J.C., Becker,D., T. Rich. (2012). The Pathogenesis of Tendon Microdamage in Athletes: the Horse as a Natural Model for Basic Cellular Research. *Journal of Comparative Pathology*, volumen (147), p. 227–247. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S0021997512001065>
- Pelissiera, P. Aleta., A. Morchikhb., h. Choughria, V. Casolia, C. (2015) Arterial vascularization of the flexor digitorum superficialis synovial flap. An anatomical study. *Research in Veterinary Science*, volumen 34, p. 193-196. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S1297320315000888>
- Peroni, D. L. (2011) Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Activities of Stem Cells. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, volumen (27), 351-362. Obtenido de [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749073911000290](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749073911000290)
- Plum d, C. (2010) manual de farmacología veterinaria sexta edición. Buenos aires , argentina: intermedica

- Pineda, A. A. (2010) medicina regenerativa aplicada en equinos. regenevet, volumen (1), p. 45-47.
- Possap, V. D. (2012) plasma rico em plaquetas:uso em esoes tendineas en equinos. U. F. Veterinária., Ed. digital repository, volumen (28), p.67-82 Obtenido de <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/69649/000872982.pdf?sequence=1>
- Sharma, N. M Affulli. (2006) Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. hylonome, volumen (6), p. 1-10. Recuperado el 20 de abril de 2016
- Schlachter, C. V. (2016) Electrophysical Therapies for the Equine Athlete. Veterinary Clinics of North America. Equine Practice, volumen (32), p. 127–147. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S0749073915000966?np=y>
- Scott, M. T. (2003) Extracorporeal shock wave therapy: Clinical applications and regulation,. Clinical Techniques in Equine Practice, Volume (4), p. 358-367.
- Spurlock, S. L., Gareth H. Spurlock, D. M., bernstad, D., permichanek, d. P., theodore. C. (1999) treatment of acute superficial flexor tendon injuries in performance horses with high molecular weight sodium hyaluronate. journal of equine veterinary science, volumen(19), p. 338-344.
- Sullivan, C. (2007) Injuries of the Flexor Tendons: Focus on the Superficial Digital Flexor Tendon. Clinical Techniques in Equine Practice, volumen (6), p. 189–197. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S1534751607000340?np=y>
- Radice, D. F. (2012) lesiones tendinosas en medicina del deporte: ciencias basicas aplicadas al tratamiento actual . Revista Medica Clinica Las Condes, volumen (23), p.285-291.

- Rehabilitabiobio. (2014) Tendon: Anatomia y Fisiologia. fisioterapy, volumen (3), p. 1-44.  
Recuperado de <http://kineyrehabilitacion.blogspot.com.co/2014/07/tendon-anatomia-y-fisiologia.html>
- Renzi, S., Riccò, S., Dotti, I., Sesso, S. Grolli, M. Cornali, S. Carlin, M. Patruno, S. Cinotti, M. (2013) Autologous bone marrow mesenchymal stromal cells for regeneration of injured equine ligaments and tendons. Veterinary Science, volumen (85), P. 272-277. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528813000192>
- Reyesa, H., Jahrb, H., schiec, D, H., Weinansa, a. (2014) Prediction of the elastic strain limit of tendons. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, volumen(11), p.324–338. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2091/10.1016/j.jmbbm.2013.11.020>
- Ribeiro, Júnior., Maia, Maria Verônica De Souza, José Ivo Aécio Carlos De Oliveira, Geraldo Eleno Silveira Alves, Laércio Dos Anjos Benjamin, Yamê Fabres Robaina Sancler Silva, Bruna Mota Zandim, José Do Carmo Lopes Moreira (2009). IvoPlatelet-Rich Plasma in the Treatment of Induced Tendinopathy in Horses. Journal of Equine Veterinary Science, volumen (29), p.618-626. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S07370806090005437>
- Richardson, J. D. (2007) Stem cells in veterinary medicine – attempts at regenerating equine tendon after injury. Trends in Biotechnology, volumen (25), p. 409-416. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167779907001886>
- Romagno, L. G. ( 2015) Clinical Evaluation of Intralesional Injection of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Proximal Suspensory Ligament Desmitis in Horses. journal of equine

veterinary science, volumen (35), p. 141-146. Obtenido de  
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0737080614004729>)

Romero a. (2016) Tratamiento de las tendinitis inducidas en caballos: estudio comparativo entre plasma rico en plaquetas PRP y células mesénquimales MSCS. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza, p. 14-200.

Ross, W.S., Dyson, S.J. (2003) Diagnosis and Management of Lameness in the Horse, First edn, Saunder, Philadelphia, p. 8- 614.

Sakaguchi, Y., Sekiya, I., Yagishita, k. (2005) Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source, Arthritis and Rheumatism, volumen 52, p. 252-259.

Sánchez, Ibàñez, Fernández, M., Monllau, J., Alonso, A., Sánchez J., García, Sánchez, L., (2015) New Treatments for Degenerative Tendinopathy, focused on the Region-Specific of the Tendon. Rheumatology Current Research, volumen (5), P. 2-12.

Schlachter, C. V. (2016) Electrophysical Therapies for the Equine Athlete. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, volumen 3(30), p. 127–147. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S0749073915000966?np=y>

Scott, M. T. ( 2003) Extracorporeal shock wave therapy: Clinical applications and regulation,. Clinical Techniques in Equine Practice, Volume (4), p. 358-367. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1053/j.ctep.2004.04.00>.  
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534751604000125>)

Sharma, P y Maffulli, N. (2006) Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions, volumen (6) p. 181-190.

- Sisson, & Grossman. (1982) Anatomia de los animales domesticos Tomo 1 quinta edicion. En Sisson, & Grossman, Anatomia de los animales domesticos p. 49-80. España: Elsevier masson.
- Stashak, & al, E. (2003) Adams Claudicaciones en el caballo quinta edicion. Ciudad buenos aries argentina: Inter-medical. p.120-123.
- Stewart, A.A., Barrett, J.G., BYRON. (2009) Comparison of equine tendon, muscle, and bone marrow-derived cells cultured on tendon matrix, American Journal of Veterinary Research, volumen (70), p. 750-757.
- Sumano H, & Ocampo L, (2006) farmacologia veterinaria tercera edición 3,mexico d.f. mexico. Mc Graw hill.
- Sutter, I. (2007). Autologous Cell-Based Therapy for Tendon and Ligament Injuries. Clinical Techniques in Equine Practice,volumen (6), p. 198-208. Obtenido de [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534751607000352](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534751607000352)
- Taralyn, M. M. (2015) Therapy in Equine Medicine. sciencedirect, volmen (7), p. 813-817.
- Tasto, J. P. (2003) The tendon treatment center: new horizons in the treatment of tendinosis. The Journal of Arthroscopic & Related Surgery, volumen (19), p. 213–223. Obtenido de <http://biblio.uptc.edu.co:2054/science/article/pii/S074980630300906X>
- Textor, J. (2011) Autologous Biologic Treatment for Equine Musculoskeletal Injuries. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice,volumen (27), P. 275-298. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749073911000241>



- Thorpe, C.T., Clegg, P.D., Birch, H.L. (2010) A review of tendon injury: Why is the equine superficial digital flexor tendon most at risk, *Equine Veterinary Journal*, volumen. 42, p. 174-180
- Vázquez, f. j. (2012) Medicina regenerativa: aplicacion en la clínica equina. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, volumen ( 6), p. 38-47. Obtenido de <http://revistas.ucm.es/index.php/RCCV/article/viewFile/40079/38508>
- Wavreille G., F. C. (2008) Tendon normal : anatomie, physiologie. EMC. Elsevier, volumen (14), p. 34. Obtenido de <http://kineyrehabilitacion.blogspot.com.co/2014/07/tendon-anatomia-y-fisiologia.htm>
- West, G. (1994). diccionario enciclopédico de veterinaria, edición 19. barcelona españa. iatros ediciones ltda.
- Williams, r.b., Harkins, l.s., Hammond, c.j. (2001) Racehorse injuries, clinical problems and fatalities recorded on British racecourses from flat racing and National Hunt racing during 1996, 1997 and 1998", *Equine Veterinary Journal*, vol. 33, pp. 478- 486.
- Witte, a. C.. (2016) Comparison of treatment outcomes for superficial digital flexor tendonitis in National Hunt racehorse. *The Veterinary Journal*, 216(1), 157-163.